

オプジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実際

irAE アトラス

irAE 1

総論





irAEアトラスについて

「irAEアトラス」では、オプジーボ、ヤーボイに起因する免疫関連副作用(irAE)のマネジメントについて、実践的かつ最新の情報を実臨床に携わる先生方にご提供して参りました。一部のがん腫においてはオプジーボとヤーボイの併用療法が処方可能となり、ますます処方範囲が広がる中、集積された国内外の情報を更新してご紹介いたします。

はじめに

①背景

抗PD-1抗体ニボルマブ(オプジーボ)や抗CTLA-4抗体イピリムマブ(ヤーボイ)などの免疫チェックポイント阻害薬は、これまでの殺細胞性抗腫瘍薬や分子標的薬とは全く異なる作用機序を有し、臨床試験では標準治療に比べて生存期間の延長が報告されています¹⁻⁴⁾。

また、安全性プロファイルにおいては、従来の殺細胞性抗腫瘍薬や分子標的薬ではみられなかった免疫関連の副作用(immune-related Adverse Event: irAE)として、内分泌障害(1型糖尿病、甲状腺機能障害、副腎機能不全、下垂体機能低下症)、間質性肺疾患、消化器系障害(大腸炎、重度の下痢)、神経系の障害(重症筋無力症、筋炎、神経障害など)、肝機能障害など、さまざまな種類の副作用が報告されています。

②オプジーボとヤーボイの併用療法

2018年5月には悪性黒色腫、同年8月には根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してオプジーボとヤーボイの併用療法が適応追加されました。

オプジーボとヤーボイの併用療法適応追加の根拠となった臨床試験では、単剤療法時と比較して、併用療法時に副作用の発現頻度が増加する事象が認められています。irAEが疑われた際は、有害事象の対処法アルゴリズムに従い早期に診断および治療を行ってください。なお、副作用の発現時期については、大きな違いを認めておりません(詳細は適正使用ガイドに掲載された各副作用の発現時期及び有害事象の対処法アルゴリズム等の項を参照ください)^{5,6)}。併用療法時の安全性情報は限られていることから、適正使用ガイドを熟読の上、引き続き両剤の適正使用をお願いいたします。

irAEアトラスでは、引き続きirAEの早期発見と診断、適切な対処法とフォローに役立つ情報提供とともに、国内外で集積されたirAE情報をご紹介して参ります。

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治療切除不能な進行・再発の胃癌〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

1) 小野薬品工業: 海外第Ⅲ相(CA209066)試験成績(社内資料)承認時評価資料

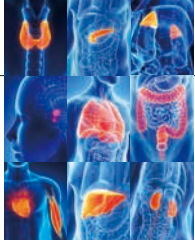
2) 小野薬品工業: 海外第Ⅲ相(CA209017)試験成績(社内資料)承認時評価資料

3) 小野薬品工業: 海外第Ⅲ相(CA209057)試験成績(社内資料)承認時評価資料

4) 小野薬品工業: 国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-03/CA209025)試験成績(社内資料)承認時評価資料

5) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オプジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年7月作成

6) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オプジーボ適正使用ガイド(単剤療法版)、2023年7月作成



オブジーボ、ヤーボイによるirAEの種類^{1,2)}

オブジーボおよびヤーボイの臨床試験において、さまざまなirAEが報告されています。

脳炎・髄膜炎

脳炎: 錯乱、記憶喪失、失神、精神状態変化、発熱、嘔吐、頭痛
 髄膜炎: 発熱、頭痛、意識障害、髄膜刺激徴候、悪心、嘔吐 など

下垂体機能障害

頭痛、倦怠感、視野障害、無月経、乳汁分泌、皮膚乾燥、便秘、頻尿、多飲、口渇 など

甲状腺機能障害

倦怠感、浮腫、寒がり、動作緩慢、発汗増加、体重減少、眼球突出、甲状腺腫大、動悸 など

劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

全身倦怠感、黄疸、悪心、嘔吐、食欲不振、皮膚そう痒感 など

膵炎

上腹部痛、悪心、嘔吐、背部痛 など

1型糖尿病

倦怠感、体重減少、口渇、多飲、多尿、意識障害、思考散乱、手足の振戦 など

副腎障害

倦怠感、意識障害、思考散乱、嘔吐、悪心、食欲不振、低血圧、判断力の低下 など

腎障害

浮腫、貧血、頭痛、口渇、悪心、尿量減少、無尿、血圧上昇、血尿 など

大腸炎、小腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

下痢、軟便、血便、黒色便、腹痛、腹部の圧痛 など

重度の皮膚障害

全身性紅斑と割れやすい水疱、粘膜のびらん、口唇や口腔内のびらん など

Infusion reaction

呼吸困難、意識障害、眼瞼・口唇・舌の腫脹、発熱、悪寒、嘔吐、咳嗽、めまい、動悸 など

重度の胃炎

上腹部痛、腹部不快感、食欲不振、悪心、嘔吐、吐血、タール便、貧血 など

ぶどう膜炎

眼の充血(特に角膜辺縁部)、羞明、眼痛、視力低下、霧視、飛蚊症 など

重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病: 皮下出血(点状出血又は紫斑)、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血

溶血性貧血 貧血: 息切れ、動悸、倦怠感、顔色不良、立ちくらみ

黄疸: 皮膚や眼結膜の黄疸、皮膚そう痒感、ヘモグロビン尿

脾腫: 腹部や背部の疼痛や腫脹、胃の圧迫感

無顆粒球症: 発熱、悪寒、咽頭痛

発熱性好中球減少症: 発熱、悪寒 など

静脈血栓塞栓症

浮腫、熱感、局所疼痛、皮膚や口唇・指趾の爪が青紫色～黒褐色に変色、下肢の浮腫 など

結核

寝汗、体重減少、倦怠感、微熱、持続する咳、痰 など

間質性肺疾患

息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労、発熱、肺音の異常(捻髪音) など

心筋炎

悪寒、発熱、頭痛、筋肉痛、倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、胸痛 など

血球貪食症候群

抗生剤不応性で持続する発熱、皮疹、肝脾腫、リンパ節腫脹、出血症状、けいれん、肺浸潤、腎障害、下痢、顔面浮腫 など

重症筋無力症、筋炎、横紋筋融解症

重症筋無力症: 眼瞼下垂、複視、嚥下障害、構音障害、呼吸困難

筋炎: 筋力低下、発熱、嚥下障害、呼吸苦、発疹、筋肉痛

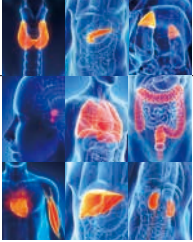
横紋筋融解症: 筋肉痛、手足のしびれ、筋力低下、赤褐色尿

神経障害

運動・感覚麻痺、手足のしびれ、下肢の筋力低下・麻痺、顔や四肢の異常感覚 など

1) 小野薬品工業: オブジーボ電子添文, 2023年6月改訂(第18版)より作成

2) フリストル・マイヤーズ スクイブ: ヤーボイ電子添文, 2023年6月改訂(第11版)より作成

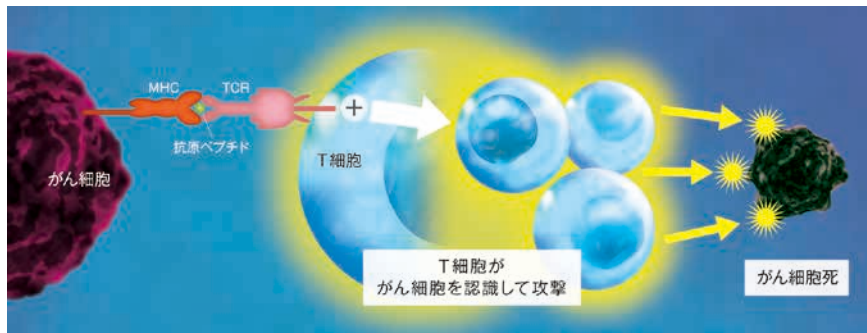


オブジーボの作用機序

オブジーボは、ヒトPD-1に対するヒトIgG4モノクローナル抗体です。

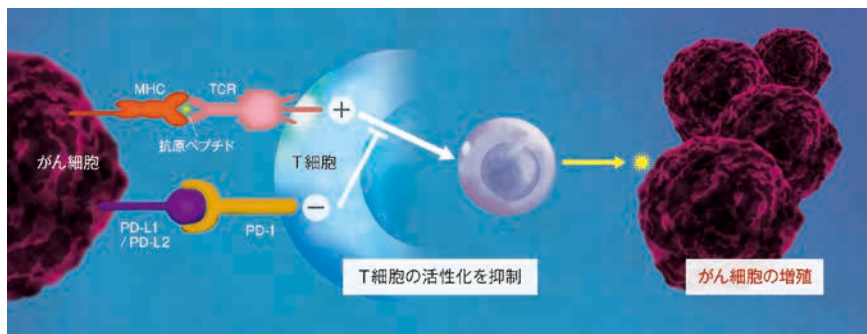
オブジーボは、PD-1とそのリガンドであるPD-L1およびPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化および細胞傷害活性の増強などにより、腫瘍増殖を抑制すると考えられます¹⁾。

免疫監視機構



T細胞は抗原提示しているがん細胞を認識し、細胞傷害活性を發揮する

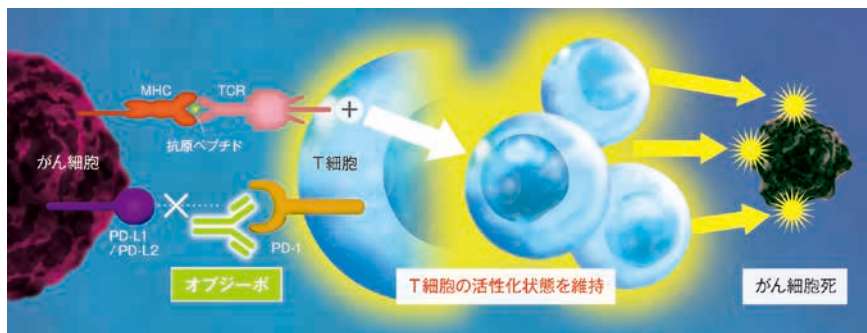
がんの免疫逃避



がん細胞はPD-L1およびPD-L2を発現して、活性化されたT細胞に発現するPD-1と結合し、T細胞に抑制性シグナルを伝達する

オブジーボの作用

T細胞の免疫応答維持



オブジーボは、PD-L1およびPD-L2とPD-1との結合を阻害し、T細胞への抑制性シグナルを減少させる

MHC: 主要組織適合遺伝子複合体
TCR: T細胞受容体

1) Wang C, et al. Cancer Immunol Res. 2014; 2: 846-856



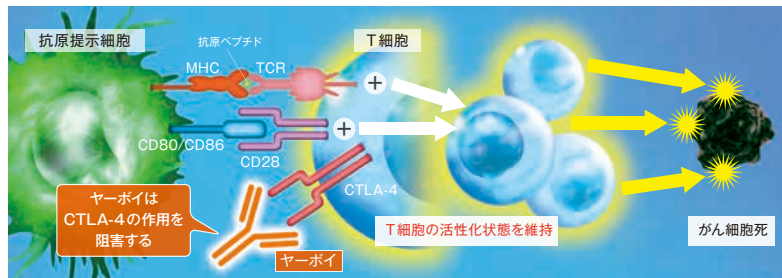
ヤーボイの作用機序

ヤーボイは細胞傷害性Tリンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する抗体であり、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1 (CD80) およびB7.2 (CD86) 分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖、活性化および細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制します。

また、ヤーボイは、制御性T細胞 (Treg) の機能低下および腫瘍組織におけるTreg数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられます¹⁻⁵⁾。

ヤーボイの作用機序に基づいた炎症性の副作用があらわれる他、ヤーボイの免疫に基づく作用機序により、疾患進行後、または新病変の発現後に奏効を示すような、新たな効果発現パターンがみられることが報告されています⁶⁾。

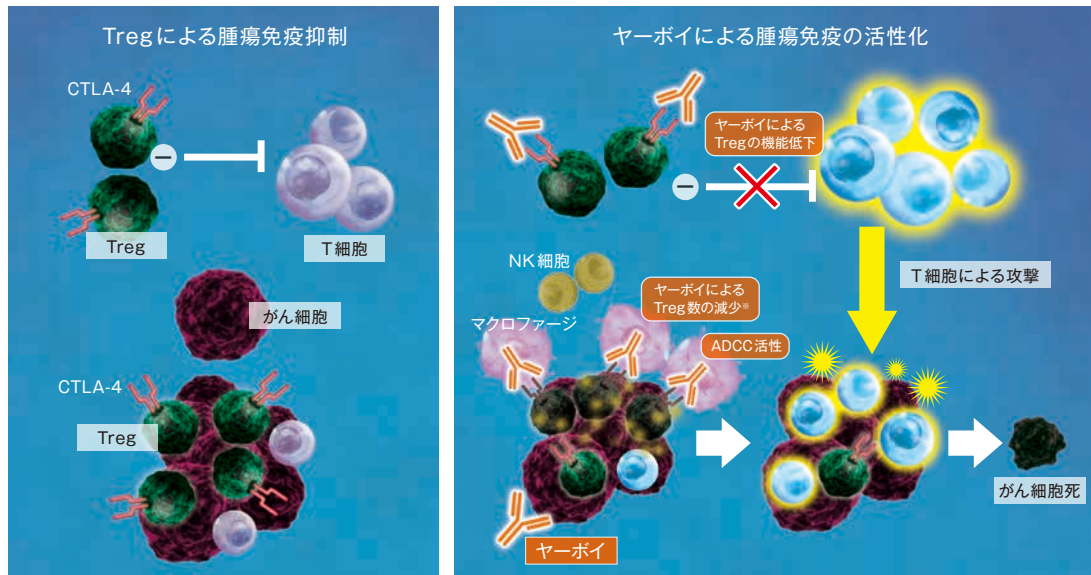
T細胞の活性化持続



ヤーボイはCTLA-4の活性化T細胞の抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞を増殖および活性化させ、腫瘍増殖を抑制する。

MHC: 主要組織適合遺伝子複合体
TCR: T細胞受容体
Treg: 制御性T細胞

Tregの阻害



ヤーボイはTregの機能低下および腫瘍組織におけるTreg数を減少させ、腫瘍免疫反応を亢進させて、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

※ 腫瘍組織内にはマクロファージやNK細胞が多く、またTreg上のCTLA-4の発現は末梢血Tregと比較し著明に多いことから、ヤーボイは抗体依存性細胞傷害(ADCC)により腫瘍組織内のTregを選択的に減少させる。

監修: 国際医療福祉大学医学部 医学部長 免疫学 教授 / 慶應義塾大学 名誉教授 河上 裕

1) Read S, et al. J Immunol. 2006; 177: 4376-4383

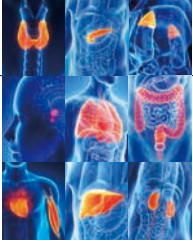
2) Wing K, et al. Science. 2008; 322: 271-275

3) Selby MJ, et al. Cancer Immunol Res. 2013; 1: 32-42

4) Simpson TR, et al. J Exp Med. 2013; 210: 1695-1710

5) Liakou CI, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105: 14987-14992

6) Wolchok JD, et al. Clin Cancer Res. 2009; 15: 7412-7420

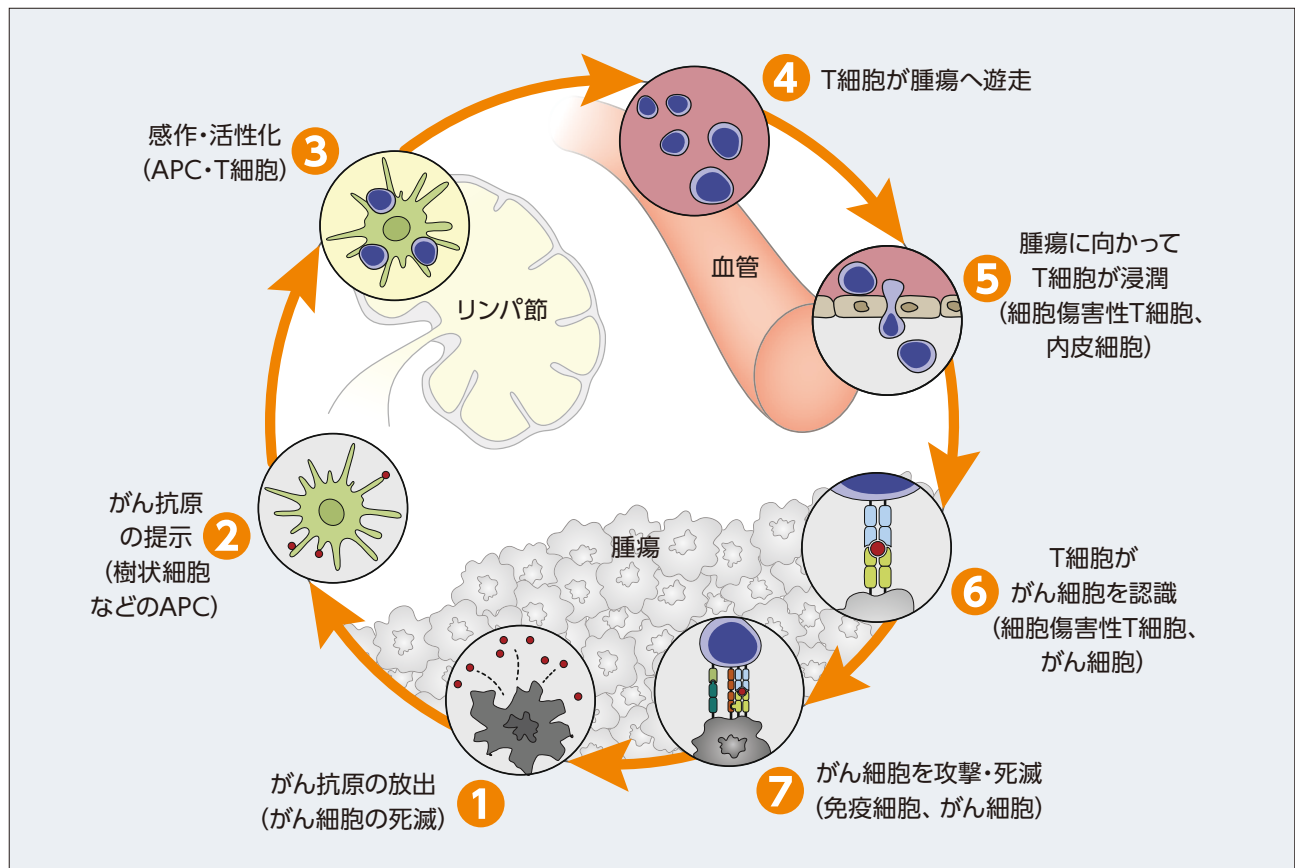


7段階のがん免疫サイクル

がん免疫によりがん細胞を攻撃し死滅させるためには、7段階のがん免疫サイクルを反復・進行させる必要があります(図1)。免疫チェックポイントはこのサイクルの中で、T細胞が活性化する段階(図1-③)および活性化したT細胞ががん細胞を破壊する段階(図1-⑦)で作用しています¹⁾。

- ①まず、がん細胞の死滅によって、がん抗原が放出されます。
- ②放出された抗原が正常細胞とは異なるネオ抗原の場合は、樹状細胞などの抗原提示細胞(APC)によって取り込まれます。
- ③APCはリンパ節へ遊走し、リンパ球に抗原提示すると獲得免疫の主役であるT細胞が活性化されます。
→ **ヤーボイによるCTLA-4/B7-1経路の阻害**
- ④その結果、T細胞は血管を遊走します。
- ⑤T細胞は腫瘍に向かって浸潤します。
- ⑥T細胞はがん細胞のMHCとペプチドを認識します。
- ⑦その結果、がん細胞を攻撃・死滅させます。→ **オブジーボによるPD-1/PD-L1経路の阻害**
そして、次のサイクルに入ります。

図1 がん免疫サイクル¹⁾



Reprinted from Immunity, 39(1), Chen DS, Mellman I, Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle, 1-10, Copyright (2013), with permission from Elsevier.

1) Chen DS, Mellman I. Immunity. 2013; 39: 1-10

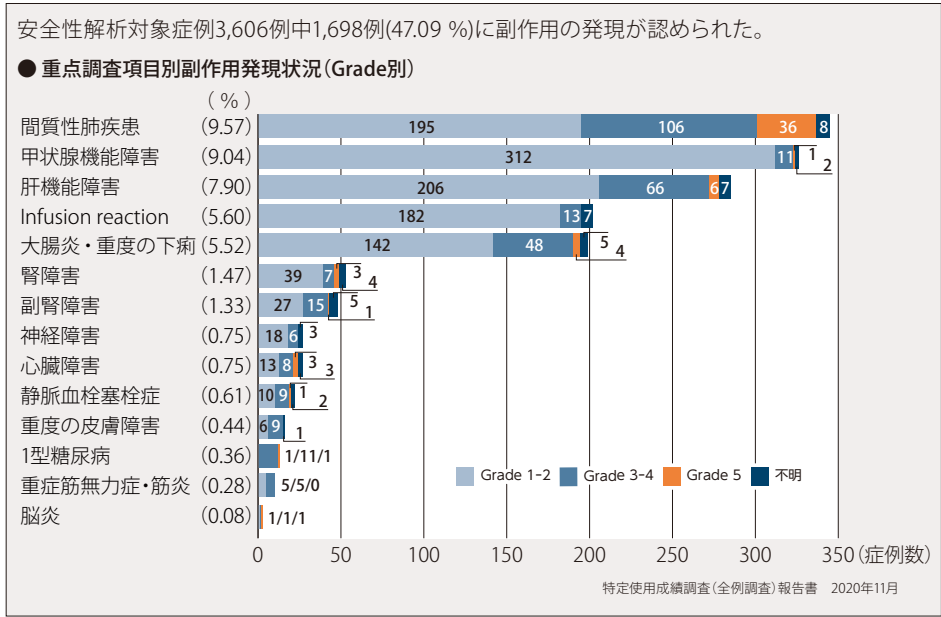


irAEの発現状況

① オプジーボ投与におけるirAEの発現状況

オプジーボの特定使用成績調査(全例調査) [2015年12月17日～2020年10月までに登録]の最終報告書で報告された非小細胞肺癌におけるirAEの発現状況を以下に示します **図1** **図2**。

図1 非小細胞肺癌における副作用発現状況



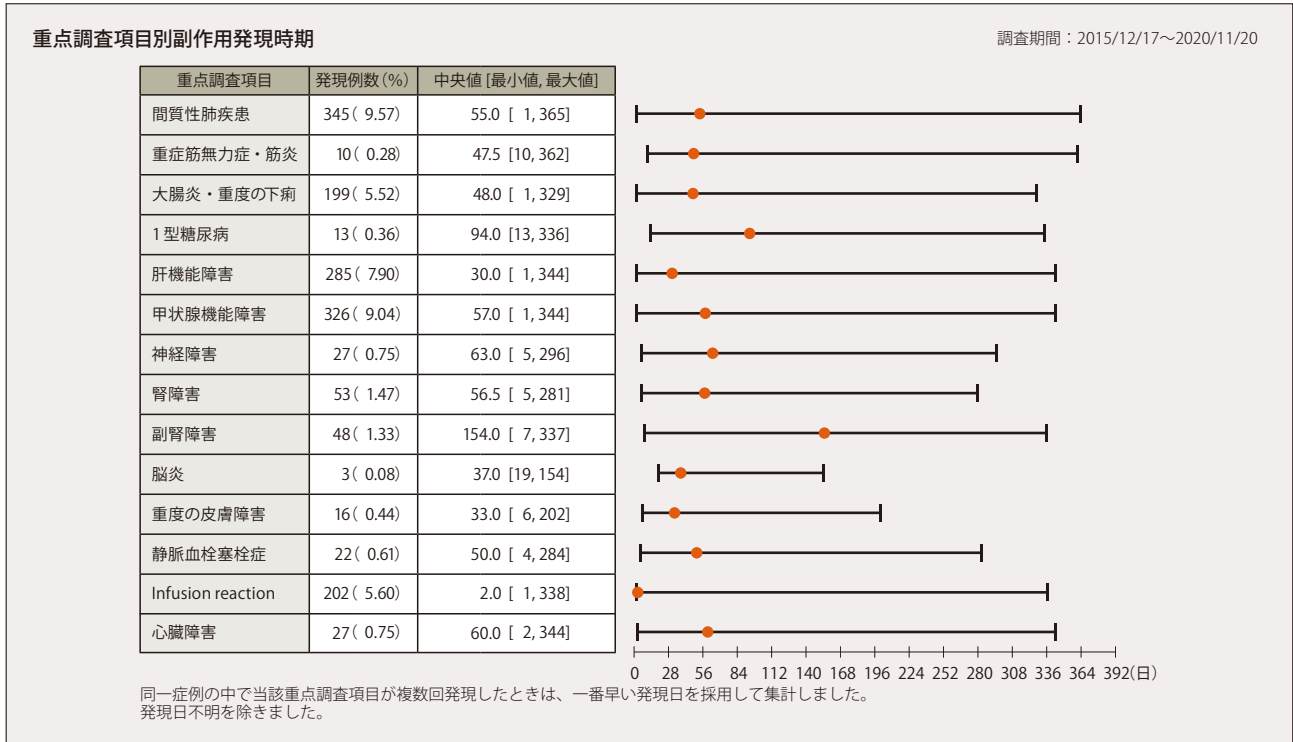
【オプジーボ(非小細胞肺癌)特定使用成績調査(全例調査)の概要】

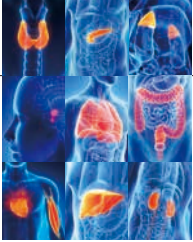
調査の目的:「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の患者」に対し本剤の製造販売後における副作用(有害事象)、特に医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスクとして記載している事象の発現状況を把握し、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討し、また、重要な特定されたリスクのうち、特に間質性肺疾患に関する詳細な検討を行うこと。

登録症例数:22,889例
(うち調査票が回収された3,612例中本剤未投与の6例を除く3,606例を安全性解析対象症例とした)

調査方式:中央登録方式による全例調査
調査実施期間:2015年12月17日～2020年11月20日(承認条件の解除日)

図2 非小細胞肺癌における主な副作用





②免疫チェックポイント阻害薬によるirAEの特徴¹⁾

免疫チェックポイント阻害薬のクラスまたはがん腫によって異なるirAEの発現パターンを明らかにするために、システマティックレビューにて関連因子が検討されました(表1)。

まず、抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体で発現する可能性の高いirAEの検討(表2)では、抗PD-1抗体に比べて抗CTLA-4抗体で高いirAEとして「大腸炎、下垂体炎、発疹、そう痒症」が示されました。抗PD-1抗体で高いirAEは「肺臓炎、筋肉痛、甲状腺機能低下症、関節痛、白斑」でした。

また、本システマティックレビューでは、抗PD-1抗体において、がん腫別に発現する可能性の高いirAEについても検討しています。悪性黒色腫と非小細胞肺癌(NSCLC)を比較した結果、NSCLCで発現する可能性が高いirAEは「肺臓炎」であり、悪性黒色腫で高いirAEは「大腸炎、そう痒症、下痢、発疹」でした。一方、悪性黒色腫と腎細胞癌(RCC)の比較では、RCCで発現する可能性が高いirAEは「肺臓炎、呼吸困難」であり、悪性黒色腫で高いirAEは「関節痛、甲状腺機能低下症、発疹、そう痒症、下痢」でした。

表1 irAE発現パターンのシステマティックレビュー(海外データ):試験概要¹⁾

- [目的] 免疫チェックポイント阻害薬のクラスまたはがん腫によって異なるirAEの発現パターンをシステマティックレビューにより検討する。
- [方法] 2003~2015年11月に報告されたMedline、EMBASEおよびコクランレビューをもとに、免疫チェックポイント阻害薬単剤のプロスペクティブ試験で報告されたirAEデータを抽出し、関連の強さや関連性についてオッズ比、カイ二乗検定、多変量回帰分析を用いて検証した。
- [対象] 48の臨床試験(6,938例)

表2

抗CTLA-4抗体で発現する可能性が高いirAE

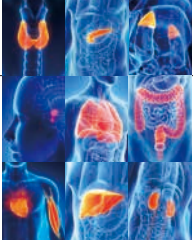
irAE	OR	95 %CI
大腸炎	8.7	5.8-12.9
下垂体炎	6.5	3.0-14.3
発疹	2.0	1.8-2.3
そう痒症	1.8	1.6-2.1

抗PD-1抗体で発現する可能性が高いirAE

irAE	OR	95 %CI
肺臓炎	6.4	3.2-12.7
筋肉痛	5.0	2.9-8.7
甲状腺機能低下症	4.3	2.9-6.3
関節痛	3.5	2.6-4.8
白斑	3.5	2.3-5.3

1)より作表

1) Khoja L, et al. Ann Oncol. 2017; 28: 2377-2385



irAEの基本原則

オブジーボとヤーボイでは作用機序をはじめ、発現するirAEの種類や頻度が異なりますが、irAEに対する基本原則は同じです。



専門医からの One Point アドバイス

◎重篤化を防ぐためには、

- irAEはできるだけ早く発見し、早期に治療を開始してください。
- 患者さんや家族への教育によりirAEの理解を促し、早期発見に結びつけてください。

◎irAE発現時には、

- 必要に応じて各疾患の専門医と連携し、薬剤投与を中止するなど、適正使用ガイドの「有害事象の対処法アルゴリズム」を参考にして適切な処置を行ってください。

オブジーボおよびヤーボイの適正使用ガイドでは、国内臨床試験で使用したアルゴリズムを一部改変し、「有害事象の対処法アルゴリズム」を掲載しています^{1,2)}。

なお、本アルゴリズムにおける投与中止基準は **表1** の通りです。

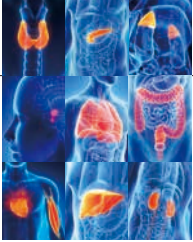
表1 投与中止基準：有害事象の対処法アルゴリズム

肺関連有害事象	Grade 1以上	神経関連有害事象	Grade 2以上
心臓関連有害事象	Grade 2以上	腎関連有害事象	Grade 2以上
胃腸関連有害事象	Grade 2以上	皮膚関連有害事象	Grade 3以上
肝関連有害事象	Grade 2以上		
甲状腺機能障害	・症候性の甲状腺機能低下症・甲状腺中毒症が発現した場合		
下垂体障害・副腎障害	・症候性の下垂体障害・副腎障害が発現した場合 ・副腎クリーゼの疑いがある場合		

1,2)より作表

オブジーボ、ヤーボイの使用に際しては、最新の電子化された添付文書および適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

1)小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年7月作成
2)小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ適正使用ガイド(単剤療法版)、2023年7月作成



オブジーボ、ヤーボイ投与前の注意点

オブジーボ、ヤーボイを投与する際、以下の合併症や既往歴のある患者さんでは、その疾患が増悪することが懸念されます。

オブジーボ、ヤーボイの成分に対し過敏症の既往歴のある患者さんは投与禁忌です。また、妊婦の方には投与の適格性を考慮し、下記に該当する疾患を有するあるいは既往のある患者さんや、その他投与に際して注意が必要な患者さんには、慎重に投与してください¹⁾³⁾。

【禁忌／合併症・既往歴等のある患者／肝機能障害患者への投与】

オブジーボ ／ヤーボイ	オブジーボ、ヤーボイの成分に対し過敏症の既往歴のある患者は投与禁忌
オブジーボ ／ヤーボイ	自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがあります。〕
オブジーボ ／ヤーボイ	臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者 〔移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがあります。また、オブジーボ投与により移植片対宿主病が発現するおそれがあります。〕
オブジーボ	間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 〔オブジーボ投与により間質性肺疾患が増悪するおそれがあります。(オブジーボ製品電子添文:「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照)〕
オブジーボ	結核の感染又は既往を有する患者 〔オブジーボ投与により結核を発症するおそれがあります。(オブジーボ製品電子添文:「11.1 重大な副作用」の項参照)〕
ヤーボイ	重度の肝機能障害のある患者〔重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していません。〕

【間質性肺疾患のリスク因子】

下記の間質性肺疾患のリスク因子を有する

- ・既存の肺病変(特に間質性肺疾患) ・肺手術後 ・呼吸機能の低下 ・酸素投与
- ・肺への放射線照射

※投与前の肺の状態について精査の上、オブジーボ、ヤーボイの投与可否を検討してください。

【生殖能を有する者／妊婦／授乳婦／小児等／高齢者への投与】

生殖能を有する者 である	妊娠する可能性のある女性には、オブジーボ、ヤーボイ投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導してください。
妊婦である	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
授乳婦である	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。ヤーボイでは、動物実験で乳汁中への移行が認められています。また、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、オブジーボ、ヤーボイも移行する可能性があります。
小児等である	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者である	一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

【相互作用】

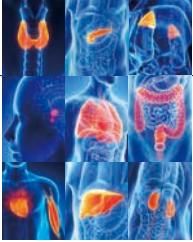
オブジーボ	生、弱毒生、不活化ワクチンの併用	オブジーボのT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがあります。
-------	------------------	---------------------------------------

オブジーボ、ヤーボイの使用に際しては、最新の電子化された添付文書および適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

1) 小野薬品工業: オブジーボ電子添文、2023年6月改訂(第18版)

2) プリストル・マイヤーズ スクイブ: ヤーボイ電子添文、2023年6月改訂(第11版)

3) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オブジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年7月作成



irAE対処時の注意点

①ステロイドの投与について

副腎皮質ホルモン(以下、ステロイド)は鉱質コルチコイドと糖質コルチコイドに大別され、合成ステロイドとしては糖質コルチコイドが用いられています。ステロイドの作用には「抗炎症作用」と「免疫抑制作用」

があり、糖代謝、脂質代謝、電解質代謝などに影響を与えます。その作用は、造血系、神経系、循環器系、消化器系、内分泌系、結合組織系など広い範囲に及びます^{1,2)}。主な副腎皮質ホルモン製剤の効力をまとめた表を示します。

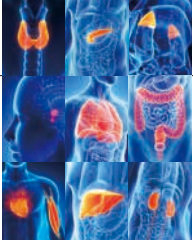
表1 副腎皮質ホルモン製剤の効力比較^{1,2)}

生物学的半減期(時間)	ステロイド	一般名	等価投与量(mg)	力価比(対コルチゾール)*1		血漿消失半減期(時間)
				抗炎症作用	電解質作用	
短時間 8~12	コルチゾン	コルチゾン酢酸エステル	25	0.8	0.8	1.2~1.5
	ヒドロコルチゾン	ヒドロコルチゾン、 ヒドロコルチゾンリン酸エステルNa、 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルNa	20	1	1	1.2~1.5
	フルドロコルチゾン	フルドロコルチゾン酢酸エステル	—	10	125	—
中時間 12(18)~36	プレドニゾン	プレドニゾン、 プレドニゾンコハク酸エステルNa	5	3.5~4	0.8	2.5~3.3
	メチルプレドニゾン	メチルプレドニゾン、 メチルプレドニゾン酢酸エステル、 メチルプレドニゾンコハク酸エステルNa	4	5	0.5	2.8~3.3
	トリアムシロン	トリアムシロン	4	4~5	0	—
長時間 36~54(72)	デキサメタゾン	デキサメタゾン、 デキサメタゾンリン酸エステルNa、 デキサメタゾンパルミチン酸エステル	0.5~0.75	25~30	0	3.5~5.0
	ベタメタゾン	ベタメタゾン、 ベタメタゾンリン酸エステルNa	0.5~0.75	25~30	0	3.3~5.0

国立国際医療研究センター病院 薬剤部医薬品情報管理室 2002年11月作成 2016年9月改訂

*1:生理的糖質コルチコイドとしてのコルチゾールの抗炎症作用とコルチゾールの電解質作用(鉱質コルチコイド作用)をそれぞれ1としたときの効力比

—:不明またはデータなし



② irAEに対するステロイド投与の実際(海外データ)³⁾

国内の臨床試験においてはオブジーボ、ヤーボイによるirAEの対処法アルゴリズムとして、ステロイドの投与を中心に症状のフォローアップを行ってきました。

2017年にWilliamsらはオブジーボ、ヤーボイなどの免疫チェックポイント阻害薬投与によりirAEを発現した全103例について、ステロイド使用方法の検討結果を報告しています(表2)。本論文ではirAEのGrade別にステロイドの使用状況をまとめており、Grade 1-2群では、治療開始時のプレドニゾン^{*1}平均投与量^{*2}は0.71 mg/kg、漸減開始までの平均日数は8日、全投与期間の平均日数は79.8日でした。一方のGrade 3-4群では平均1.62 mg/kgで投与開始、漸減開始まで14日、

*1: プレドニゾンは国内未承認(2023年4月現在)

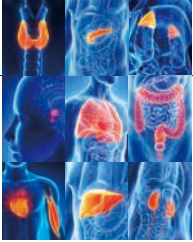
*2: 移植片拒絶、視神経炎に関する外れ値を除外し、120例で検討した。全平均値を1.2 mg/kgとした。

全投与期間は101.4日でした。Grade別に治療開始時の平均投与量を比較したところ、Grade 3-4群ではGrade 1-2群に比べて有意に多いことが示されました($p < 0.0001$ 、検定法の記載なし)。

一方、ステロイド投与後に免疫チェックポイント阻害薬の治療を再開できたのは、Grade 1-2群73例(74.5%)、Grade 3-4群13例(52.0%)でした($p = 0.03$ 、検定法の記載なし)。免疫チェックポイント阻害薬を再開できた集団では、再開時のプレドニゾン平均投与量はGrade 1-2群28.6 mg、Grade 3-4群40.0 mgであり、Grade 3-4群ではGrade 1-2群に比べて有意に多いことが示されました($p = 0.04$ 、検定法の記載なし)。

表2 irAEに対するステロイドによるマネジメント(海外データ):試験概要³⁾

主要目的	irAEに対するステロイドの使用方法を検討(治療開始時の投与量、減量方法、全投与期間、治療再開の状況など)
副次目的	ステロイドによる高血糖の発現状況とその意義を検討
対象	免疫チェックポイント阻害薬によるirAEを発現した103例[ヤーボイ群:28例、ヤーボイ+オブジーボ群:16例、オブジーボ群:44例、ペムブロリズマブ群:15例]
各群のがん腫内訳	ヤーボイ群 : メラノーマ28例(100%) ヤーボイ+オブジーボ群: メラノーマ16例(100%) オブジーボ群 : メラノーマ2例(4.5%)、肺癌33例(75.0%)、腎細胞癌5例(11.3%)、 頭頸部癌3例(2.9%)、その他1例(2.3%) ペムブロリズマブ群 : メラノーマ11例(73.3%)、肺癌1例(6.7%)、その他3例(20.0%)



③ステロイド投与による副作用の管理について^{4,5)}

irAEに対する治療としては、多くの場合ステロイド投与にて対応が可能となりますが、ステロイドによる副作用の管理も大変重要となります。

ステロイドの副作用には、生命予後に影響をもたらす重篤な副作用 (major side effect) と軽症なもの

(minor side effect) があります (表3)。重篤な副作用は治療によってもたらされる利益と不利益を慎重に検討した上で、ステロイドの継続^{*1}、減量^{*2}、あるいは中止を検討してください。また、投与量や副作用の種類によって発現しやすい時期が異なる点にも注意が必要です (表4)。

*1: ステロイド投与が長期化する場合は、ニューモシチス肺炎予防のため、スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤 (ST合剤) の投与が必要となる。また、閉経後の女性や高齢者ではカルシウムの補充やビスホスホネートなどの投与も必要となる。

*2: ステロイドを減量する時には、症状の急性増悪の誘因となる危険性を考慮し^{6,7)}、緩徐な減量が推奨される。「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き (改訂第2版)」では、例えばプレドニゾン0.5 mg/kg/日で4週間投与した後、急性増悪や再燃に注意しつつ2~4週ごとに2.5 mgないし5 mg減量し、5~10 mg/日または20 mg/隔日投与が推奨されている。

表3 ステロイドの副作用と対処法⁴⁾

a 重篤なもの: major side effect

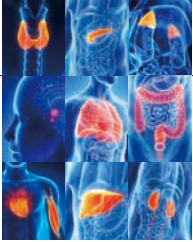
	モニターの仕方	対処法
感染症誘発・増悪	早期発見	適正な抗菌薬の使用
骨粗鬆症	骨密度測定、骨代謝マーカー	ビスホスホネート製剤、テリパラチド、ビタミンD
糖尿病	血糖、尿糖、HbA1c	食事制限、インスリン使用
動脈硬化・脂質異常症	血中脂質測定	食事制限、HMG-CoA還元酵素阻害薬
無菌性骨壊死	MRI、単純X線	免荷、外科的治療
精神障害	日常観察	向精神薬、抗不安薬、抗うつ薬
消化性潰瘍	便潜血、抗潰瘍薬予防投与	胃粘膜保護薬、抗潰瘍薬
高血圧	血圧測定	塩分制限、降圧薬
副腎不全	ショック、倦怠感、好酸球増多	ステロイド補充、服薬指導
白内障、緑内障	定期的眼圧測定・眼科診察	点眼薬、外科的処置
ステロイド筋症	筋力テスト、尿中クレアチン	ステロイド減量・クレアチニン比

b 軽症なもの: minor side effect

ざ瘡様発疹、多毛症、満月様顔貌、食欲亢進、体重増加、月経異常、皮下出血、紫斑、皮膚創傷治癒遅延、多尿、多汗、不眠、浮腫、低カリウム血症

表4 特に注意すべき副作用の発現時期⁴⁾

数時間	数日以降	1~2ヵ月以降	3ヵ月以降
大量投与	中等量以上		少量以上
高血糖 不整脈	高血圧 不整脈 高血糖 精神障害 浮腫	感染症(細菌) 無菌性骨壊死 骨粗鬆症 満月様顔貌 脂質異常 精神障害 筋肉量減少 消化性潰瘍 緑内障	感染症(ウイルス・結核) 満月様顔貌 副腎不全 骨粗鬆症 脂質異常・動脈硬化 白内障・緑内障 消化性潰瘍 高血糖



④ 担がん患者と感染症について⁸⁾

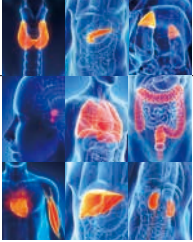
がん患者は、抗がん剤、放射線治療、血管内カテーテルの留置などの影響により皮膚・免疫バリアの破綻を抱えているため、さまざまな感染症に罹患しやすく、難治化しやすい背景をもっています。中でもステロイド剤などの免疫抑制剤を使用することで細胞性免疫が低下することがあり、注意が必要です。

がん患者の感染症では、身体所見や検査所見が

軽微・非典型的な場合が多いため、微細な所見にも着目します*。感染の多い部位としては、口腔内・呼吸器・腹腔内・尿路・皮膚軟部組織などがあり、次の点を丹念に評価します。

*特に好中球減少時などの免疫低下時は、尿路感染や髄膜炎があっても尿や髄液検体の鏡検で白血球像がみられない場合があり、解釈に注意が必要となる。画像検査でも肺炎では所見が異なる場合があり、胸部単純写真で異常が認められなくても、呼吸器感染症の兆候がある場合は、CTで確認する必要がある。

- ① 口腔内・口腔粘膜 (歯肉炎や扁桃周囲膿瘍など)
- ② 中心静脈カテーテル刺入部とその周囲
- ③ 胸部聴診音 (胸膜摩擦音・胸水貯留による呼吸音低下)
- ④ 腹部では腸蠕動音の変化や圧痛
(特に右下腹部の有無→Neutropenic enterocolitisとの鑑別)
- ⑤ 肛門周囲の異常
- ⑥ 皮疹の有無
(薬疹やグラム陰性菌による壊死性病変、溶連菌などによる発疹、単純ヘルペス・水痘帯状疱疹ウイルス再活性化による水疱性皮疹など)



⑤ irAEと感染症の鑑別診断について

感染症が発現した場合には、irAEとの鑑別診断を行う必要があります。特に大腸炎の初期の消化器症状は、他の病因による大腸炎と大きな違いはみられません。下痢や腹痛といった症状をもとに「感染性腸

炎」を「大腸炎」と誤診し、ステロイドや免疫抑制剤を使用した場合、感染症が増悪する危険性があるため、血液や便の培養検査によって感染症を除外しておく必要があります。

◎発熱性好中球減少症(FN)

悪性腫瘍に対する治療の進歩とともに増加してきた医学的問題の一つに好中球減少状態があり、発熱を伴う場合を発熱性好中球減少症(Febrile Neutropenia: FN)といいます。本症候群は、緑膿菌やコアグラエゼ陰性ブドウ球菌(CNS)、黄色ブドウ球菌、連鎖球菌などに代表される微生物を原因とする死亡率の高い重篤な感染症で、適切な治療開始が遅れると患者の死亡率を上昇させるため、内科的緊急疾患として考えられています。

まずは、感染の原因微生物を推定・同定し、FNのリスク分類・重症度分類を行った上で適切な初期治療の介入を行います。FNのマネジメントなどの詳細については、日本臨床腫瘍学会編集の「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」⁹⁾が参考になります。また、irAEアトラス「血液関連有害事象」の無顆粒球症/発熱性好中球減少症もご参照ください。

1) 高久史磨、矢崎義雄監修、宮坂信之(副腎皮質ホルモン製剤)、治療薬マニュアル2023、2023年、医学書院

2) 宮本謙一、ステロイド服薬指導のためのQ&A 改訂4版、2016年、フジメディカル出版

3) Williams KJ, et al. J Oncol Pharm Practice. 2019; 25(3): 544-550

4) 大島久二ほか: 薬局, 66(5): 69-77, 2015

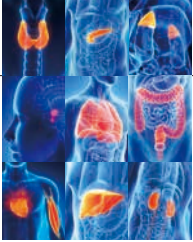
5) 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会 編、特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き(改訂第2版)、2012年、株式会社南江堂

6) Kondo A, et al. Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology. 1989; 34-42, University of Tokyo Press

7) 吉村邦彦ほか: 日胸疾患誌, 22: 1012-1020, 1984

8) 大曲貴夫: 担がん患者と感染症, 化学療法領域, 28(7): 72-78, 2012

9) 日本臨床腫瘍学会 編、発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン(改訂第2版)、2017年、株式会社南江堂



投与終了後の副作用

- オブジーボ投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるため、オブジーボ投与終了後も観察を十分に行ってください。

①オブジーボ投与終了後の重篤な副作用

国内市販後において、オブジーボ最終投与後31日以降に発現した重篤な副作用報告の症例（オブジーボ最終投与後に他の抗悪性腫瘍剤を投与され、他の

抗悪性腫瘍剤投与以降に発現した副作用、および「死亡」、「悪性新生物進行」を除く）について、報告症例一覧および発現時期の状況を紹介します（表1 図1）。

表1 オブジーボ投与終了後の重篤な副作用症例一覧（2016年8月5日時点）^{1,2)}

No.	年齢、性別	副作用名 (MedDRA-PT)	投与期間	最終投与からの発現時期	転帰
1	80歳代、女性	発疹	259日	31日目	回復
2	70歳代、女性	末梢性感覚ニューロパチー	79日	32日目	軽快
3	70歳代、女性	肝機能異常	15日	32日目	未回復
4	60歳代、男性	血中フィブリノゲン減少	78日	33日目	回復
5	70歳代、男性	肺塞栓症	1日	33日目	回復
6	40歳代、男性	急性冠動脈症候群	15日	33日目	未回復
7	70歳代、男性	大腸炎	36日	34日目	軽快
8	60歳代、男性	腎機能障害	1日	34日目	未回復
		不明心室性頻脈	1日	35日目	回復
9	不明、不明	下痢	不明	34日目	未回復
		大腸炎	不明	34日目	未回復
10	60歳代、男性	下痢	94日	35日目	回復
		大腸炎	94日	35日目	回復
11	60歳代、女性	脳出血	190日	35日目	未回復
		低ナトリウム血症	190日	35日目	軽快
		高血圧	190日	35日目	不明
		肝機能異常	190日	88日目	未回復
12	70歳代、男性	間質性肺疾患	25日	35日目	回復
13	60歳代、男性	消化管穿孔	1日	35日目	未回復
14	80歳代、男性	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	180日	36日目	回復
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	180日	36日目	回復
		ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	180日	143日目	回復
15	50歳代、男性	肝障害	1日	37日目	軽快
16	70歳代、女性	1型糖尿病	不明	37日目	未回復
		糖尿病性ケトアシドーシス	不明	37日目	未回復
		意識レベルの低下	不明	37日目	未回復
17	60歳代、男性	心不全	22日	38日目	死亡
18	20歳代、女性	腫瘍出血	21日	39日目	未回復
19	70歳代、男性	肝機能異常	16日	39日目	軽快
20	60歳代、男性	発熱	15日	40日目	未回復
21	50歳代、男性	間質性肺疾患	120日	40日目	未回復
22	70歳代、女性	間質性肺疾患	107日	41日目	軽快
23	不明、男性	肝機能異常	85日	42日目	軽快
24	60歳代、女性	糖尿病性ケトアシドーシス	148日	43日目	回復
		1型糖尿病	148日	43日目	後遺症

No.	年齢、性別	副作用名 (MedDRA-PT)	投与期間	最終投与からの発現時期	転帰
25	不明、女性	糖尿病性ケトアシドーシス	不明	46日目	軽快
26	60歳代、男性	副腎機能不全	99日	47日目	軽快
27	70歳代、女性	間質性肺疾患	1日	48日目	後遺症
28	70歳代、男性	副腎機能不全	64日	49日目	後遺症
29	60歳代、男性	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	32日	49日目	軽快
		肝機能異常	32日	60日目	未回復
		腎機能障害	32日	60日目	軽快
		全身性カンジダ	32日	75日目	軽快
		播種性血管内凝固	32日	106日目	死亡
		サイトメガロウイルス感染	32日	115日目	死亡
30	60歳代、男性	甲状腺機能低下症	29日	49日目	軽快
31	70歳代、男性	敗血症	127日	50日目	回復
32	70歳代、男性	肉芽腫性肺臓炎	73日	52日目	未回復
		ぶどう膜炎	73日	83日目	未回復
33	70歳代、女性	下痢	109日	53日目	未回復
34	60歳代、男性	肝障害	43日	53日目	未回復
35	60歳代、男性	糖尿病	120日	54日目	未回復
36	60歳代、男性	器質性肺炎	29日	56日目	軽快
37	70歳代、女性	間質性肺疾患	57日	57日目	軽快
38	60歳代、女性	中毒性皮疹	179日	58日目	回復
39	70歳代、女性	イレウス	76日	60日目	回復
		消化管穿孔	76日	60日目	回復
40	80歳代、男性	間質性肺疾患	33日	60日目	死亡
41	70歳代、女性	劇症1型糖尿病	不明	61日目	不明
42	70歳代、男性	肺炎	33日	68日目	死亡
43	60歳代、男性	下垂体機能低下症	43日	69日目	不明
44	80歳代、女性	下垂体機能低下症	275日	71日目	未回復
45	40歳代、男性	高血糖	1日	74日目	回復
46	40歳代、男性	小腸穿孔	23日	79日目	回復
		腹膜炎	23日	79日目	回復
47	80歳代、男性	骨髄異形成症候群	20日	98日目	死亡
48	70歳代、男性	下痢	67日	126日目	回復
49	80歳代、男性	胸水	22日	147日目	不明
		食欲減退	22日	147日目	不明
50	80歳代、男性	1型糖尿病	不明	247日目	軽快

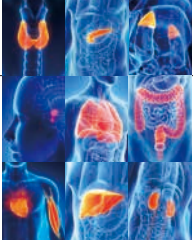
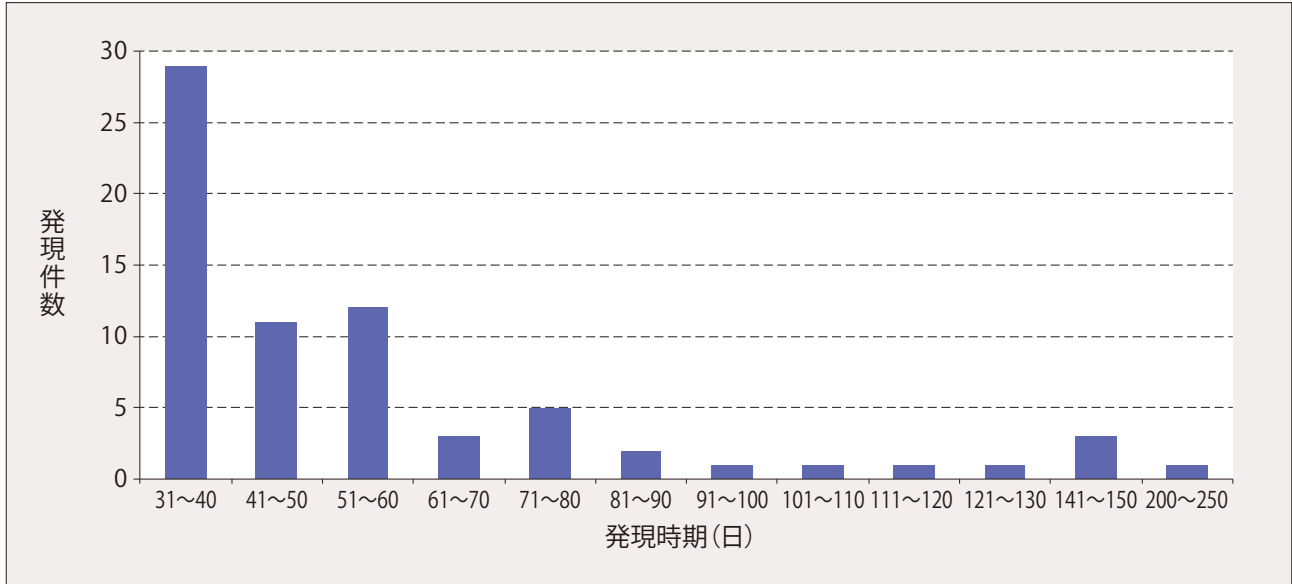
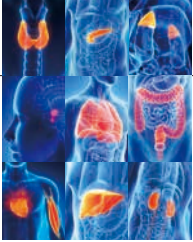


図1 オブジーボの最終投与日から重篤な副作用の発現日までの日数^{1,2)}



1) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オブジーボ (ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年7月作成
2) 小野薬品工業、プリストル・マイヤーズ スクイブ: オブジーボ適正使用ガイド (単剤療法版)、2023年7月作成



臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への使用^{1,2)}

- オブジーボ又はヤーボイの投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあるため、移植歴のある患者にオブジーボ又はヤーボイを使用する場合は、慎重に投与してください。

PD-1経路は末梢の免疫寛容に関連し、移植片の定着にも重要な役割を果たすことが報告されています³⁾。臓器移植後の患者にオブジーボ又はヤーボイを投与すると、PD-1経路又はCTLA-4経路が阻害されて移植臓器へのT細胞免疫が過度に活性化し、移植片拒絶反応を発現する可能性があります。

移植歴のある患者にオブジーボ又はヤーボイを使

用する際には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、移植臓器や障害された臓器の専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

国内外の臨床試験および市販後において、オブジーボ投与後に、移植臓器拒絶反応(12例)の発現が報告されています。現時点で一定の情報が得られている症例について、その概要をご紹介します(表1～表4)。

表1 オブジーボ投与後に移植臓器に対する重篤な拒絶反応を示した主な副作用症例(2017年3月22日時点)

国内・海外	年齢、性別	オブジーボの投与に至った疾患名	事象名	発現時期(オブジーボ投与開始から)	転帰	移植歴の詳細		
						移植に至った疾患名	移植の内容	移植時期(オブジーボ投与開始から)
国内	60歳代、男性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	92日後	不明	慢性腎不全	腎移植	6年前
海外	50歳代、女性	肺扁平上皮癌	角膜移植片拒絶反応	9サイクル後	未回復	角膜ジストロフィー	角膜移植	7ヵ月前
海外	40歳代、男性	肺扁平上皮癌	心原性ショック 心移植拒絶反応 胸水	5日後	不明	家族性拡張型 心筋症	心臓移植	19年前
海外	40歳代、男性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	8日後	不明	IgA腎症	腎移植	14年以上前
海外	60歳代、男性	肺扁平上皮癌	腎移植拒絶反応	9サイクル後	不明	慢性腎障害	腎移植	6年以上前
海外	60歳代、女性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	7日後	不明	慢性腎不全	腎移植	12年前

表2 ヤーボイ投与後に移植臓器に対する重篤な拒絶反応を示した主な副作用症例(2019年9月13日時点)

国内・海外	年齢、性別	ヤーボイの投与に至った疾患名	事象名	発現時期(ヤーボイ投与開始から)	転帰	移植歴の詳細		
						移植に至った疾患名	移植の内容	移植時期(ヤーボイ投与開始から)
海外	40歳代、女性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	27日後	不明	逆流性腎症	腎移植	12年10ヵ月前
海外	40歳代、男性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	8週間後	不明	IgA腎症	腎移植	14年以上前
海外	60歳代、男性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	14週間後	不明	常染色体優性多発性 嚢胞腎に続発する 腎疾患	腎移植	15年前
海外	60歳代、男性	皮膚有棘細胞癌 ^{注)}	腎移植拒絶反応	1サイクル後	回復	糖尿病	腎移植	4年前
海外	60歳代、男性	悪性黒色腫	腎移植拒絶反応	18日後	未回復	不明	腎移植	不明
海外	60歳代、女性	悪性黒色腫	肝移植拒絶反応	6週間後	不明	肝転移	肝移植	1年6ヵ月前
海外	60歳代、女性	不明	角膜移植拒絶反応	2週間後	回復	不明	角膜移植	18年前

注) 国内未承認の効能又は効果

1) 小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ(ヤーボイ又は他の抗悪性腫瘍剤併用療法)・ヤーボイ適正使用ガイド、2023年7月作成

2) 小野薬品工業、 Bristol-Myers Squibb: オブジーボ適正使用ガイド(単剤療法版)、2023年7月作成

3) Riella LV, et al. Am J Transplant. 2012; 12: 2575-2587

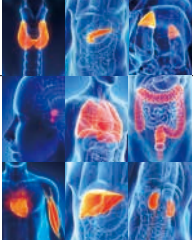


表3 海外におけるオプジーボ投与後に重篤なGVHDを示した主な副作用症例(2017年6月8日時点)

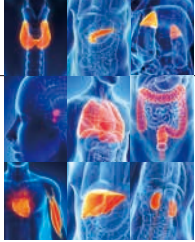
年齢、性別	オプジーボの投与に至った疾患名	事象名	発現時期 (オプジーボ投与開始から)	転帰	移植歴の詳細	
					移植の内容	移植時期 (オプジーボ投与開始から)
50歳代、男性	ホジキンリンパ腫 結節性硬化型ホジキン病	消化管移植片対宿主病	17日後	不明	同種造血幹細胞移植	81日前
60歳代、男性	急性骨髄性白血病 ^{注)}	皮膚移植片対宿主病	3週間後	回復	同種幹細胞移植	244日前
不明、不明	ホジキンリンパ腫	皮膚移植片対宿主病	不明	不明	同種造血幹細胞移植	9ヵ月前
不明、不明	ホジキンリンパ腫	皮膚移植片対宿主病	不明	不明	同種造血幹細胞移植	8ヵ月前
不明、不明	ホジキンリンパ腫	肝移植片対宿主病	不明	死亡	同種造血幹細胞移植	19ヵ月前
不明、不明	ホジキンリンパ腫	肝移植片対宿主病 皮膚移植片対宿主病	不明	死亡	同種造血幹細胞移植	2ヵ月前
不明、不明	ホジキンリンパ腫	皮膚移植片対宿主病	不明	不明	同種造血幹細胞移植	7ヵ月前
20歳代、女性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	10日後	不明	同種造血幹細胞移植	1年3ヵ月前
50歳代、女性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	159日後	死亡	同種造血幹細胞移植	不明
20歳代、男性	ホジキンリンパ腫	肝移植片対宿主病 皮膚移植片対宿主病	31日後	回復	不明	不明
30歳代、男性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	7日後	未回復	自家幹細胞移植 同種造血幹細胞移植	不明
20歳代、男性	ホジキンリンパ腫	皮膚移植片対宿主病	18日後	不明	不明	不明
30歳代、女性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	7日後	未回復	同種造血幹細胞移植	8年6ヵ月前
40歳代、男性	ホジキンリンパ腫	肝移植片対宿主病 肺移植片対宿主病	36日後	軽快	同種幹細胞移植	不明
不明、女性	ホジキンリンパ腫	消化管移植片対宿主病 皮膚移植片対宿主病	2週間後	回復	造血幹細胞移植 同種幹細胞移植	不明

注) 国内未承認の効能又は効果

表4 国内市販後におけるオプジーボ投与後に重篤なGVHDを示した主な副作用症例(2021年3月25日時点)

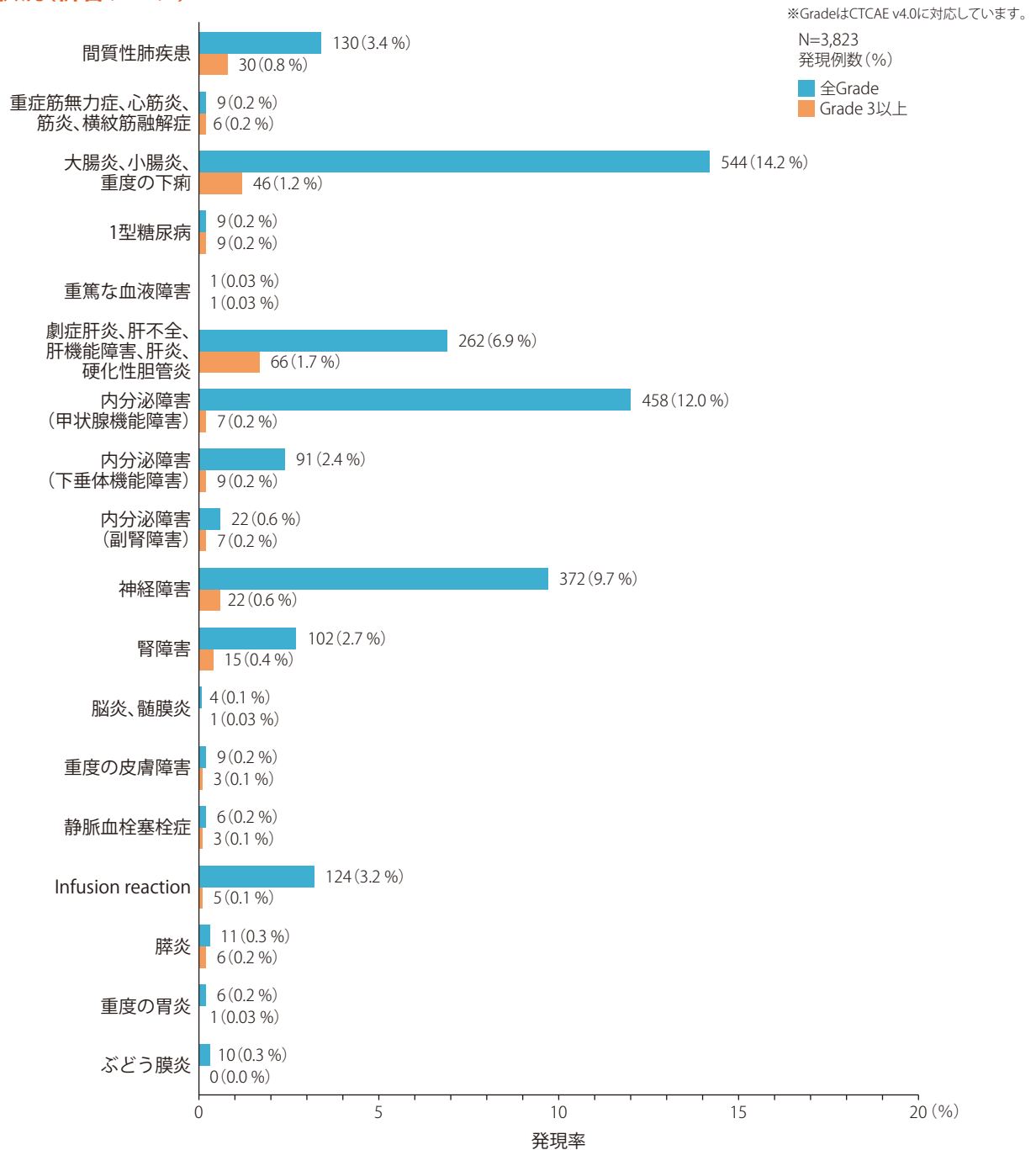
年齢、性別	オプジーボの投与に至った疾患名	事象名	発現時期 (オプジーボ投与開始から)	転帰	移植歴の詳細	
					移植の内容	移植時期 (オプジーボ投与開始から)
20歳代、男性	ホジキンリンパ腫	慢性移植片対宿主病	255日後	軽快	自家造血幹細胞移植 自家造血幹細胞移植 同種造血幹細胞移植	不明 1年3ヵ月前 1年2ヵ月前
30歳代、男性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	20日後	軽快	自家造血幹細胞移植 同種造血幹細胞移植	不明 不明
20歳代、女性	ホジキンリンパ腫	慢性移植片対宿主病	182日後	未回復	同種造血幹細胞移植	1年3ヵ月前
10歳代、女性	ホジキンリンパ腫	移植片対宿主病	146日後	死亡	同種造血幹細胞移植	6ヵ月前
30歳代、女性	ホジキンリンパ腫	急性皮膚移植片対宿主病	39日後	軽快	同種造血幹細胞移植	2年10ヵ月前
60歳代、女性	非小細胞肺癌※	移植片対宿主病	不明	未回復	同種造血幹細胞移植	不明

※合併症である濾胞性リンパ腫に対して同種造血幹細胞移植を実施後に非小細胞肺癌に対するオプジーボの治療を開始



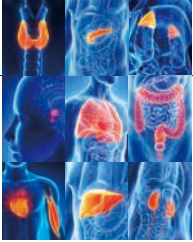
オプジーボ単独療法における注意すべき副作用の発現状況

発現状況(併合データ)

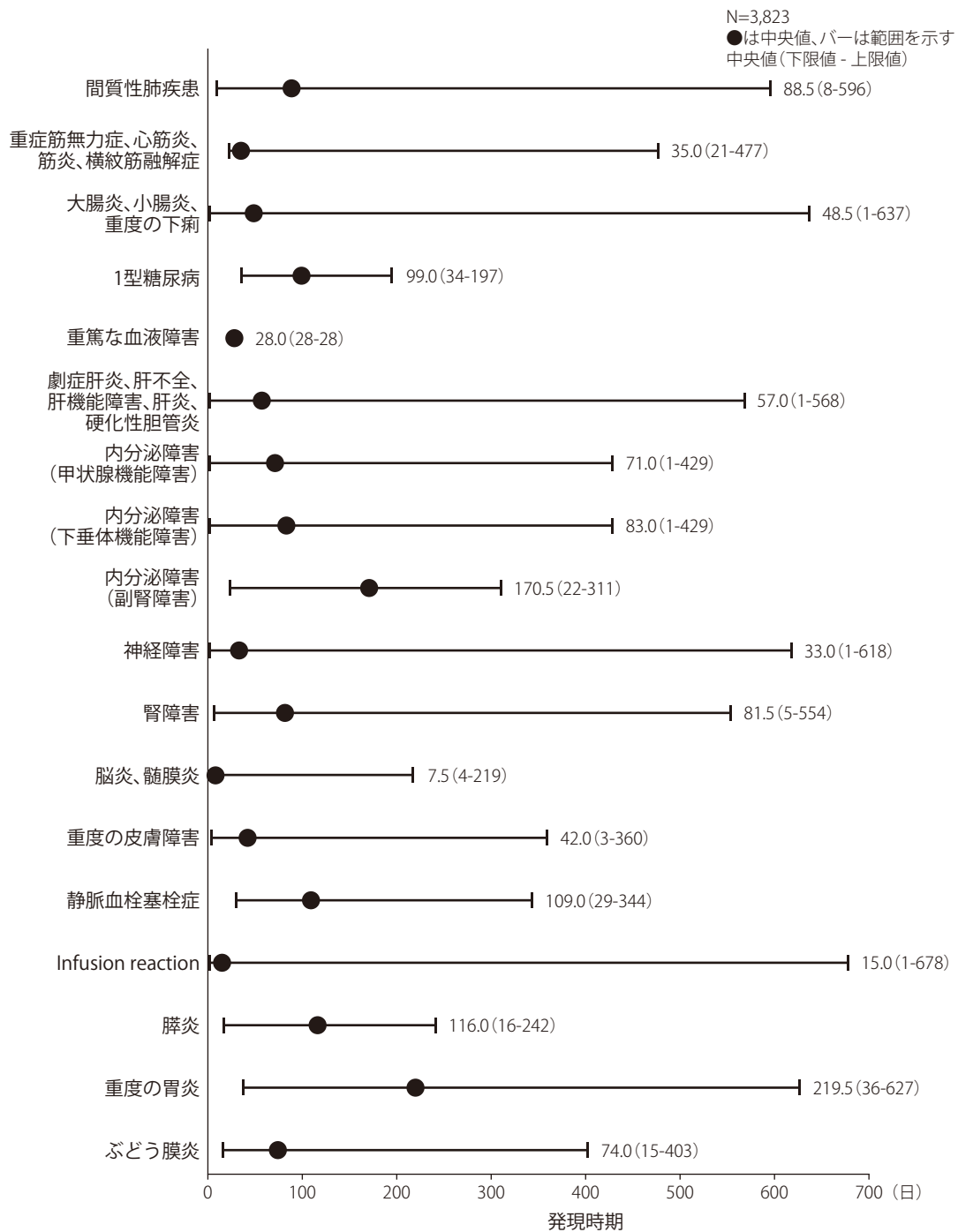


併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

悪性黒色腫(ONO-4538-02、ONO-4538-08、CA209037、CA209066及びONO-4538-21/CA209238試験)、非小細胞肺癌(ONO-4538-05、ONO-4538-06、CA209017及びCA209057試験)、腎細胞癌(ONO-4538-03/CA209025試験)、古典的ホジキンリンパ腫(ONO-4538-15、CA209205及びNCCH1606試験)、頭頸部癌(ONO-4538-11/CA209141試験)、胃癌(ONO-4538-12試験)、悪性胸膜中皮腫(ONO-4538-41試験)、MSI-Highを有する結腸・直腸癌(CA209142試験)、食道癌(ONO-4538-24/CA209473及びONO-4538-43/CA209577試験)、原発不明癌(NM-K2002試験)、尿路上皮癌(ONO-4538-33/CA209274試験)

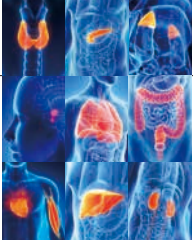


発現時期(併合データ)



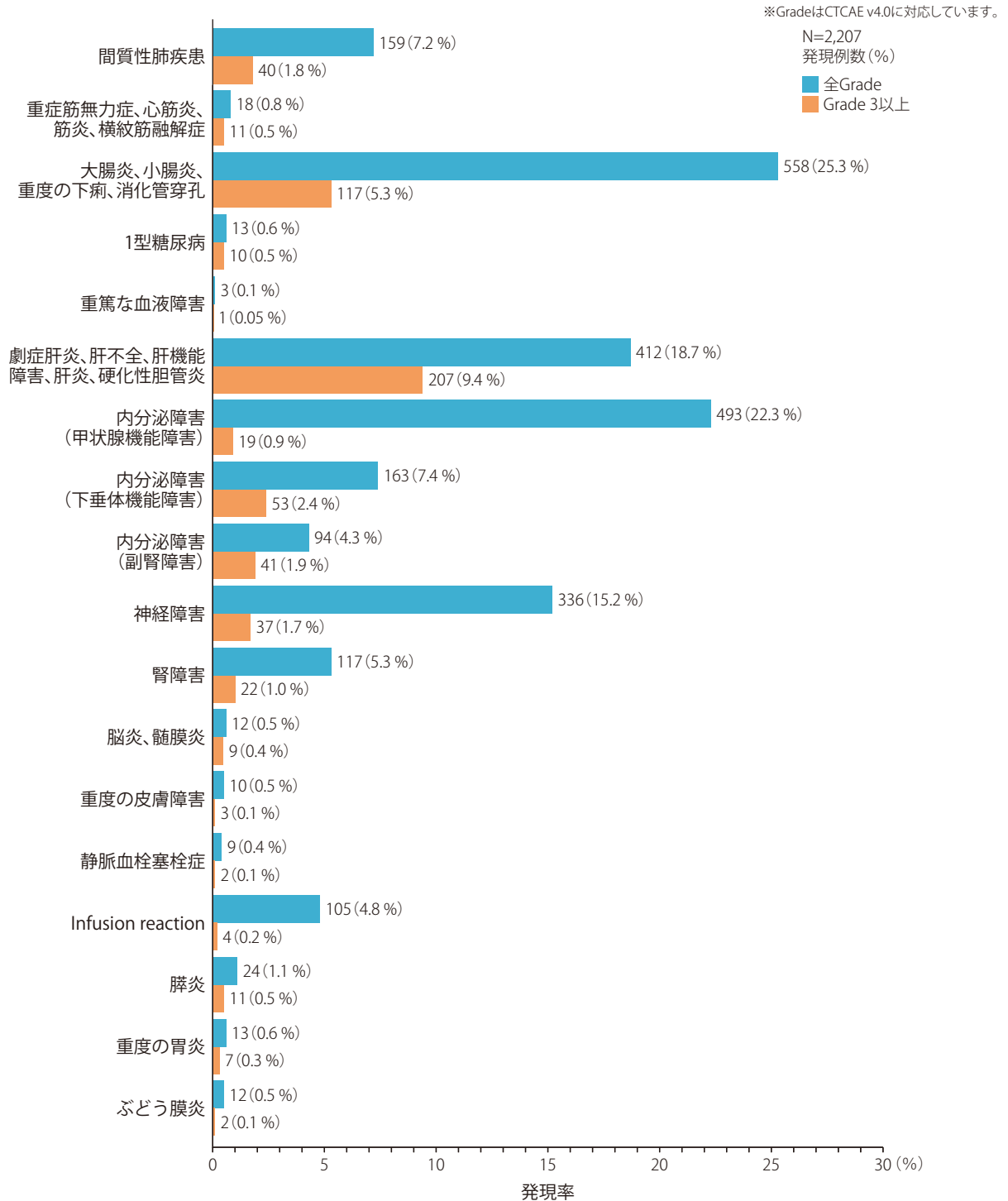
併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

悪性黒色腫 (ONO-4538-02、ONO-4538-08、CA209037、CA209066及びONO-4538-21/CA209238試験)、非小細胞肺癌 (ONO-4538-05、ONO-4538-06、CA209017及びCA209057試験)、腎細胞癌 (ONO-4538-03/CA209025試験)、古典的ホジキンリンパ腫 (ONO-4538-15、CA209205及びNCCH1606試験)、頭頸部癌 (ONO-4538-11/CA209141試験)、胃癌 (ONO-4538-12試験)、悪性胸膜中皮腫 (ONO-4538-41試験)、MSI-Highを有する結腸・直腸癌 (CA209142試験)、食道癌 (ONO-4538-24/CA209473及びONO-4538-43/CA209577試験)、原発不明癌 (NM-K2002試験)、尿路上皮癌 (ONO-4538-33/CA209274試験)



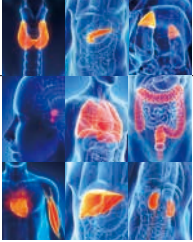
オプジーボ・ヤーボイ併用療法における注意すべき副作用の発現状況

発現状況(併合データ)

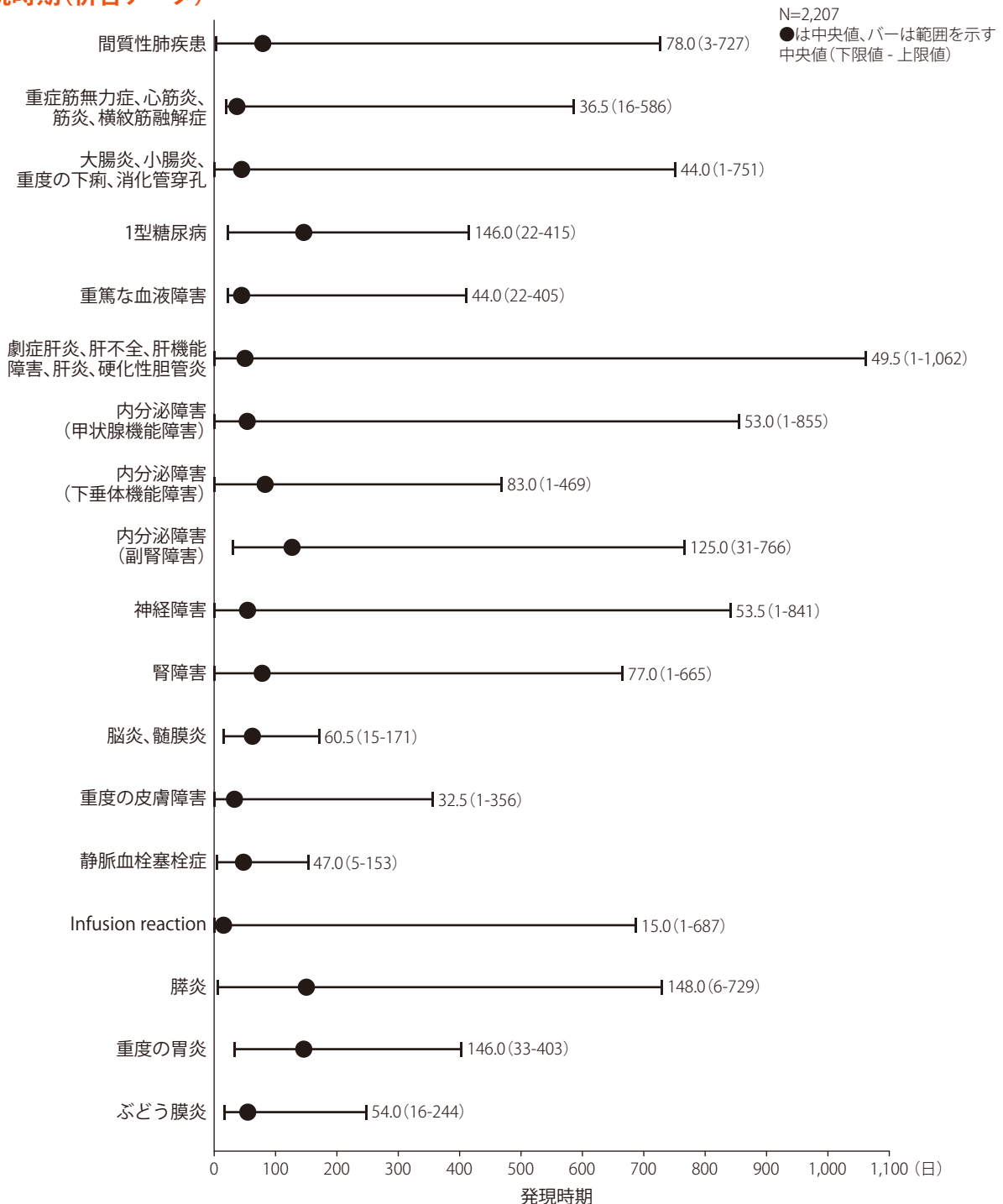


併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

悪性黒色腫(ONO-4538-17試験、CA209067試験(ヤーボイ併用投与群))、腎細胞癌(ONO-4538-16/CA209214試験)、MSI-Highを有する結腸・直腸癌(CA209142試験(ヤーボイ併用投与群))、非小細胞肺癌(ONO-4538-27/CA209227試験(Part 1))、悪性胸膜中皮腫(ONO-4538-48/CA209743試験)、食道癌(ONO-4538-50/CA209648試験(ヤーボイ併用投与群))



発現時期(併合データ)

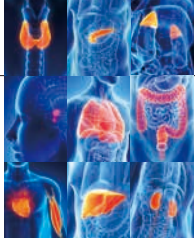


併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

悪性黒色腫 (ONO-4538-17試験、CA209067試験 (ヤーボイ併用投与群))、腎細胞癌 (ONO-4538-16/CA209214試験)、MSI-Highを有する結腸・直腸癌 (CA209142試験 (ヤーボイ併用投与群))、非小細胞肺癌 (ONO-4538-27/CA209227試験 (Part 1))、悪性胸膜中皮腫 (ONO-4538-48/CA209743試験)、食道癌 (ONO-4538-50/CA209648試験 (ヤーボイ併用投与群))

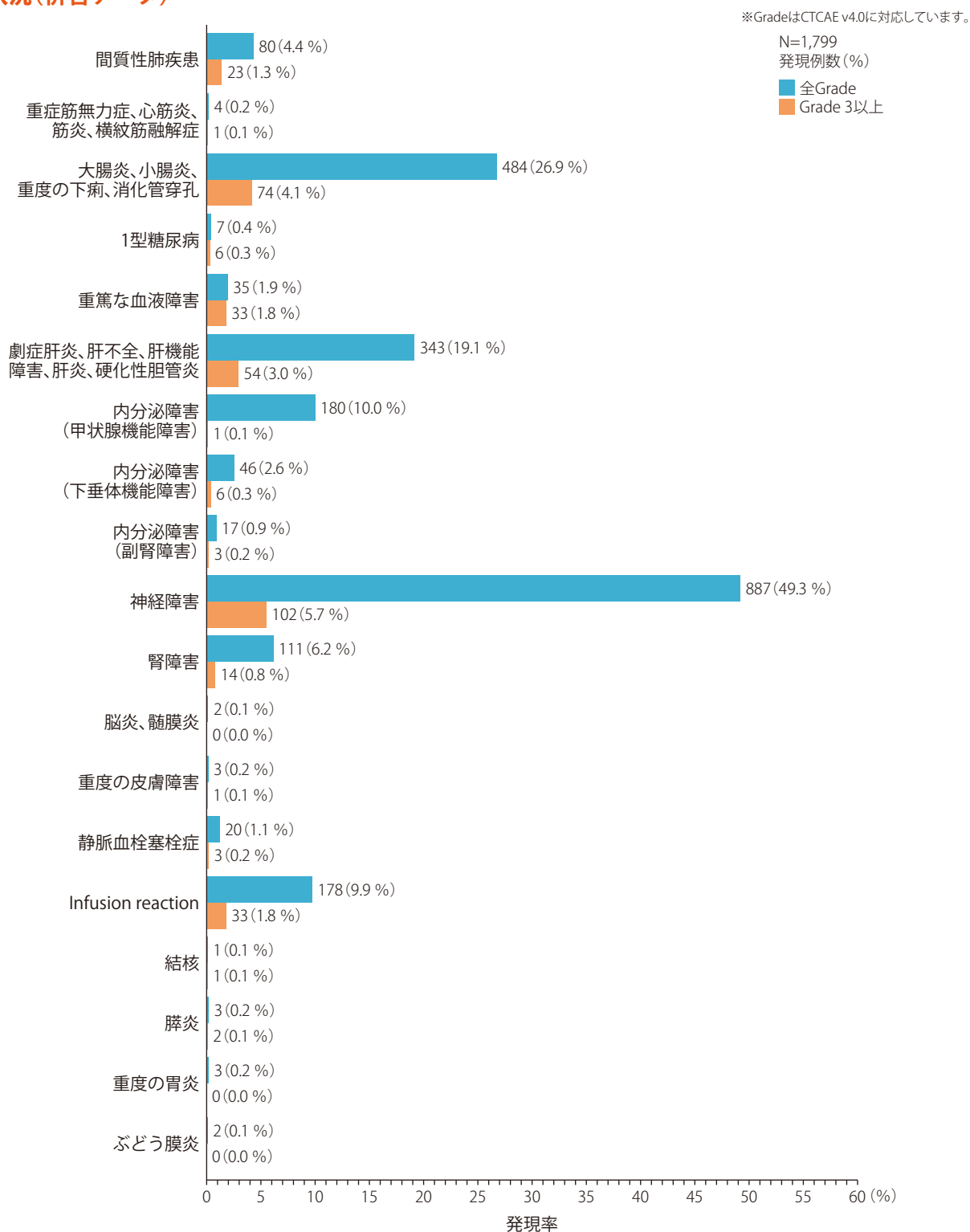
オプジーボ単独療法に関する安全性情報については、19~20ページおよび下記URL掲載の適正使用ガイド(オプジーボ単独療法版)等をご参照ください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427>

ヤーボイ単独療法に関する安全性情報については、31~32ページおよび下記URL掲載のインタビューフォームをご参照ください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291430>



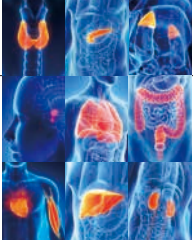
オプジーボ・化学療法併用療法における注意すべき副作用の発現状況

発現状況(併合データ)

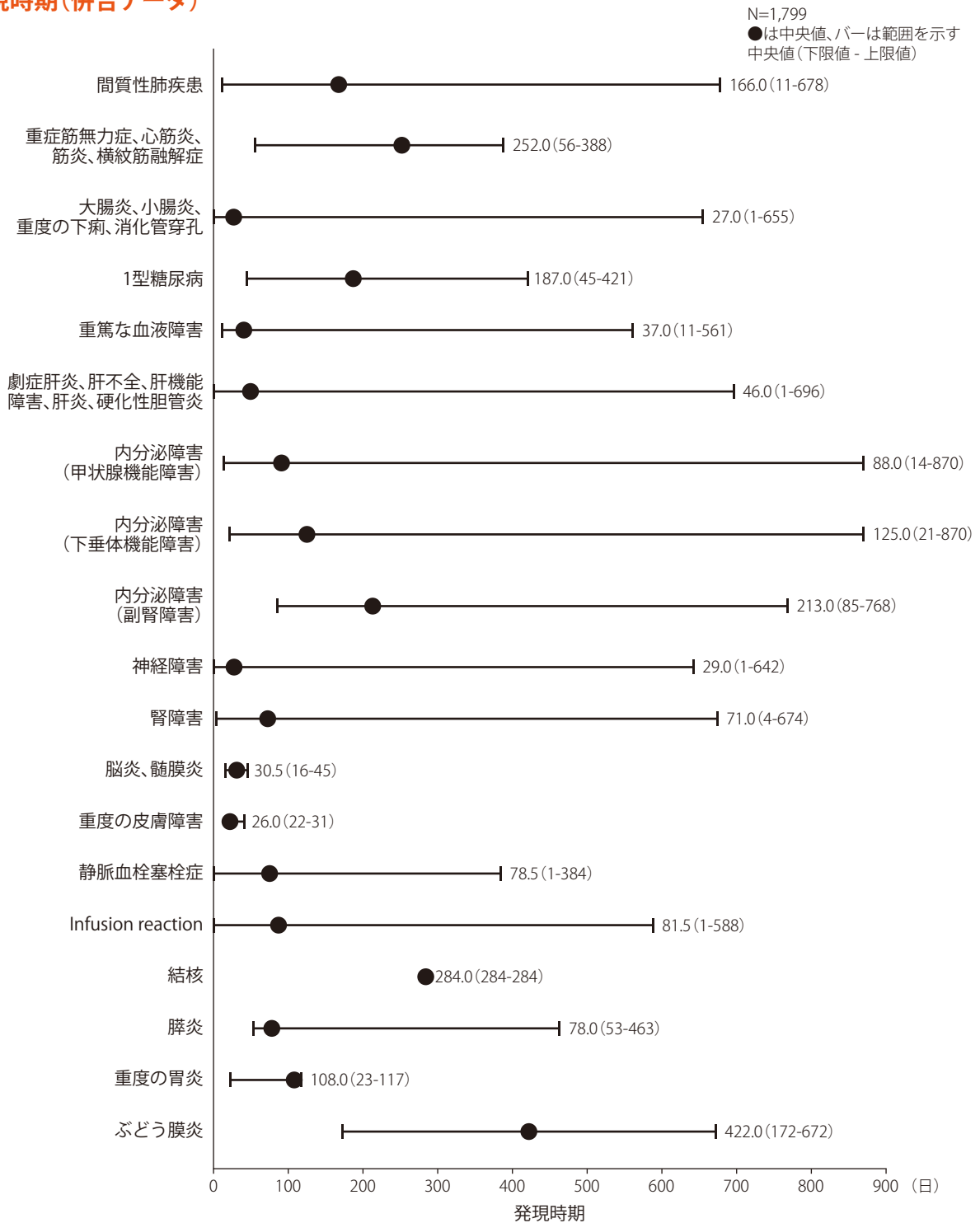


併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

非小細胞肺癌(ONO-4538-27/CA209227試験(Part 1b)、ONO-4538-55/CA209816試験(化学療法併用投与群))、胃癌(ONO-4538-44/CA209649試験、ONO-4538-37試験(Part 2))、食道癌(ONO-4538-50/CA209648試験(化学療法併用投与群))



発現時期(併合データ)



併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

非小細胞肺癌(ONO-4538-27/CA209227試験(Part 1b)、ONO-4538-55/CA209816試験(化学療法併用投与群))、胃癌(ONO-4538-44/CA209649試験、ONO-4538-37試験(Part 2))、食道癌(ONO-4538-50/CA209648試験(化学療法併用投与群))

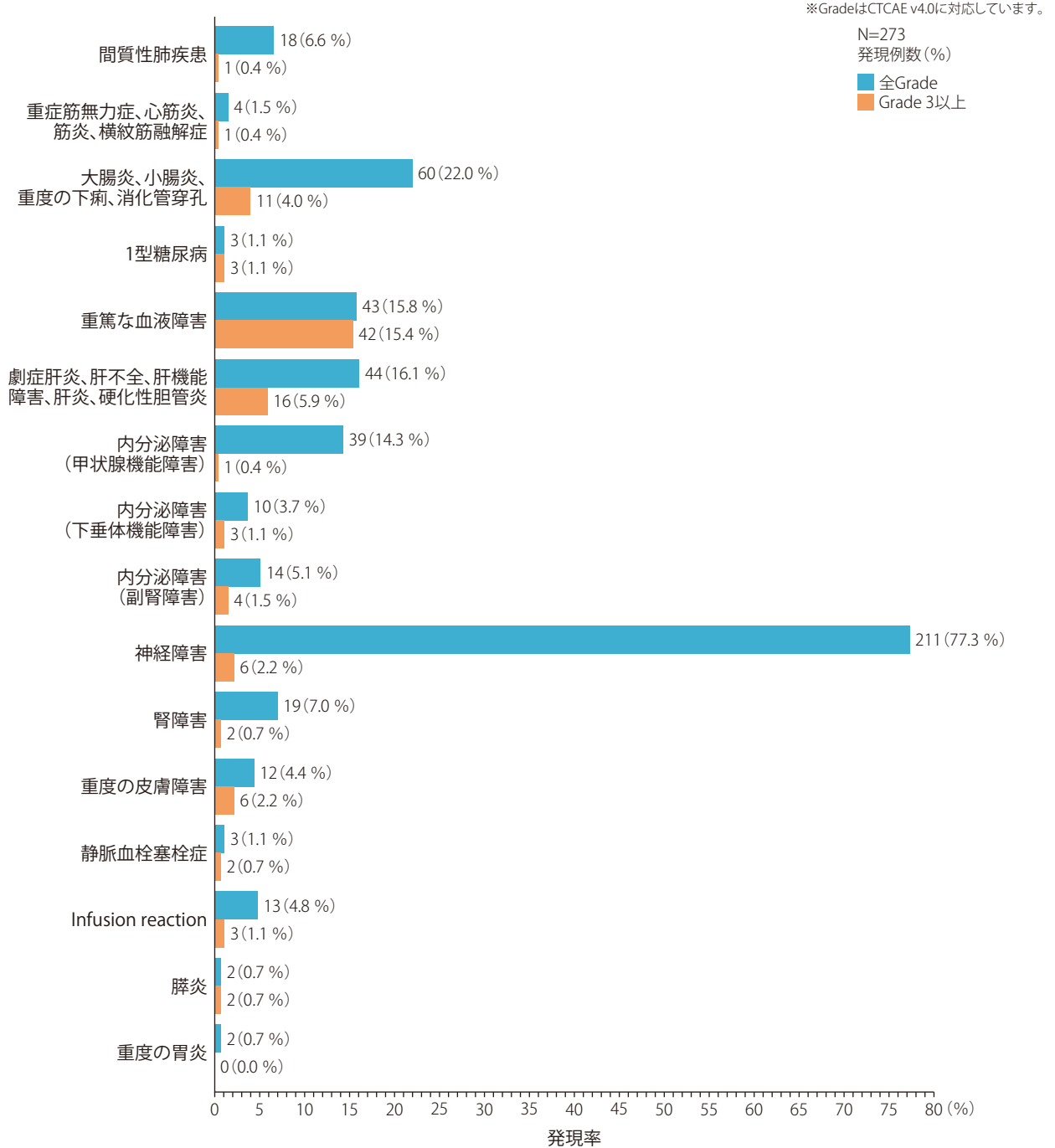
オプジーボ単独療法に関する安全性情報については、19~20ページおよび下記URL掲載の適正使用ガイド(オプジーボ単剤療法版)等をご参照ください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427>

ヤーボイ単独療法に関する安全性情報については、31~32ページおよび下記URL掲載のインタビューフォームをご参照ください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291430>



オプジーボ・化学療法・ベバシズマブ併用療法における注意すべき副作用の発現状況

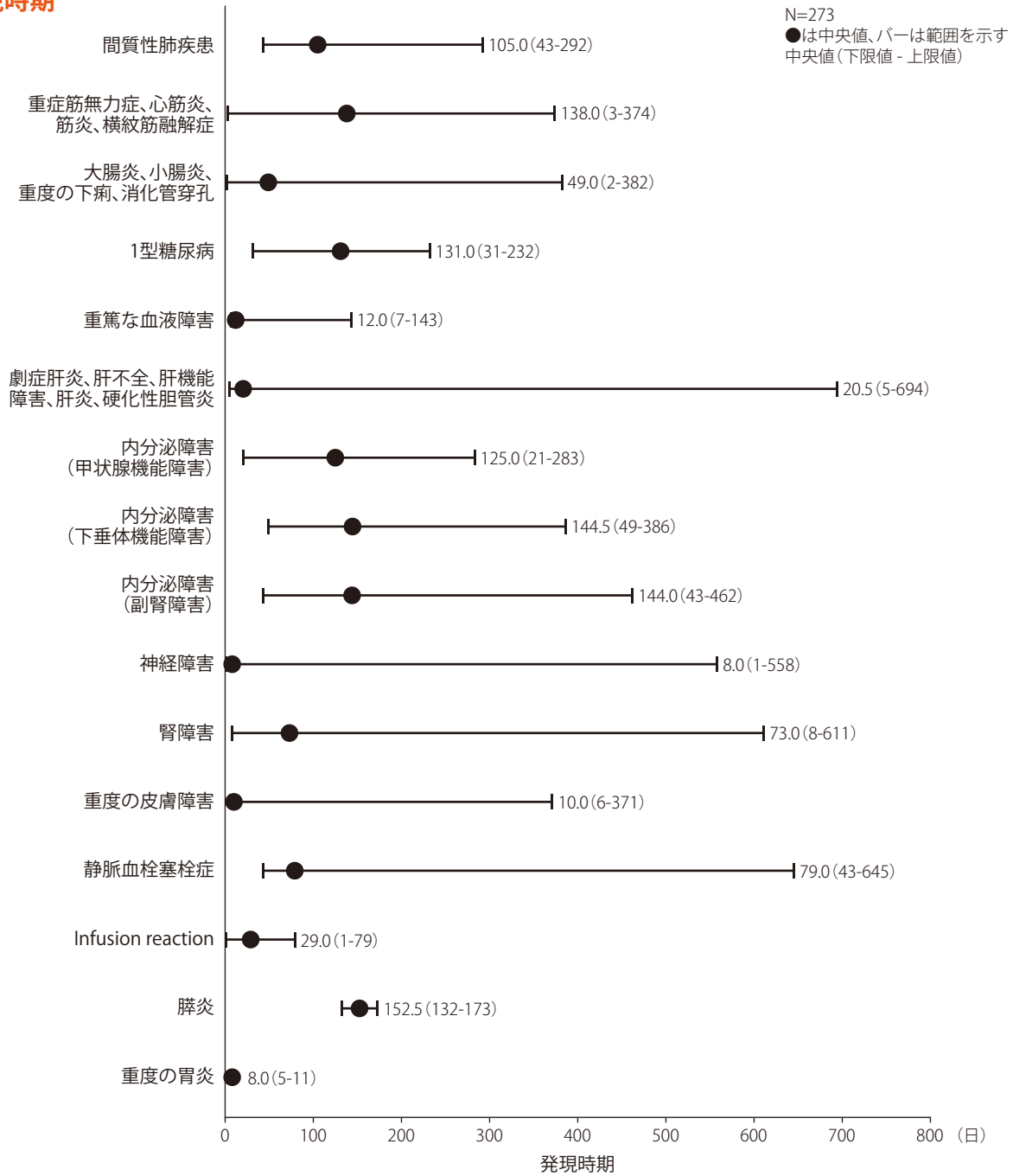
発現状況



非小細胞肺癌 (ONO-4538-52試験) において発現した副作用を集計している。



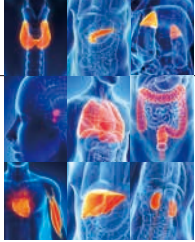
発現時期



非小細胞肺癌 (ONO-4538-52試験) において発現した副作用を集計している。

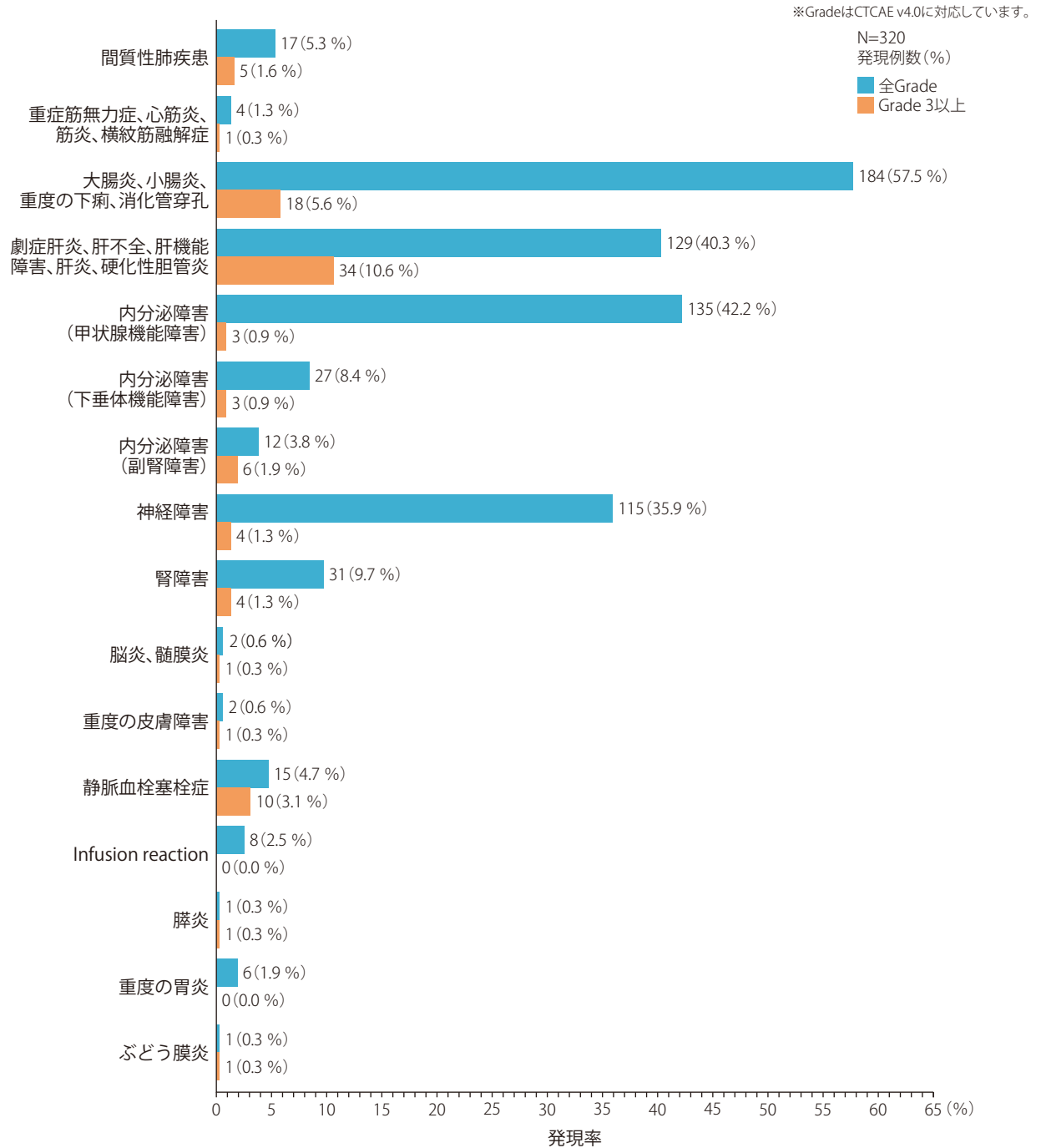
オプジーボ単独療法に関する安全性情報については、19~20ページおよび下記URL掲載の適正使用ガイド(オプジーボ単剤療法版)等をご参照ください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427>

ヤーボイ単独療法に関する安全性情報については、31~32ページおよび下記URL掲載のインタビューフォームをご参照ください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291430>

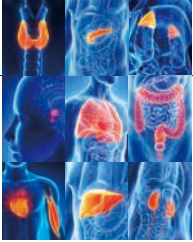


オプジーボ・カボザンチニブ併用療法における注意すべき副作用の発現状況

発現状況



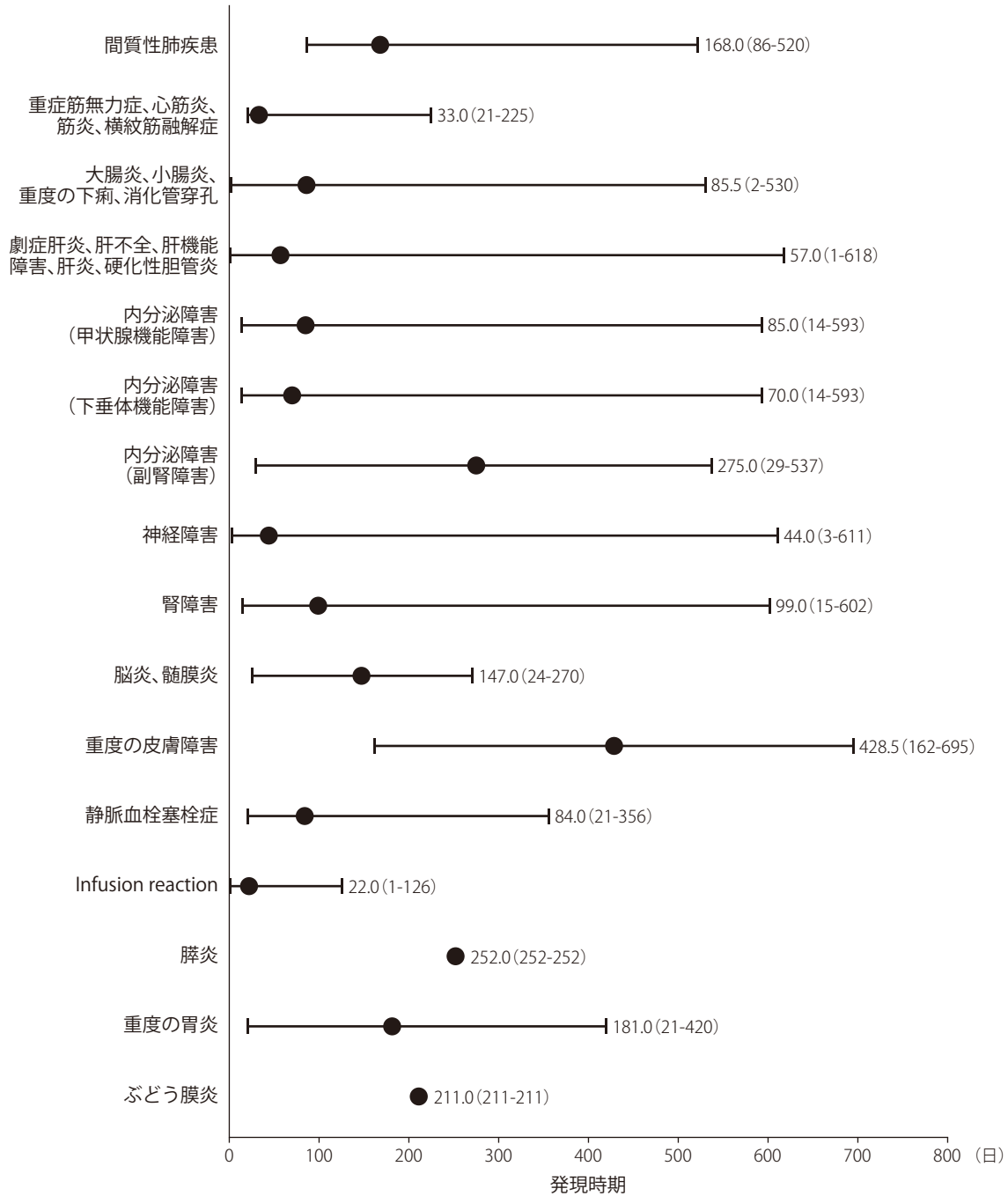
腎細胞癌 (ONO-4538-81/CA2099ER試験) において発現した副作用を集計している。



発現時期

N=320

●は中央値、バーは範囲を示す
中央値(下限値 - 上限値)



腎細胞癌 (ONO-4538-81/CA2099ER試験) において発現した副作用を集計している。

オプジーボ単独療法に関する安全性情報については、19~20ページおよび下記URL掲載の適正使用ガイド(オプジーボ単剤療法版)等をご参照ください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427>

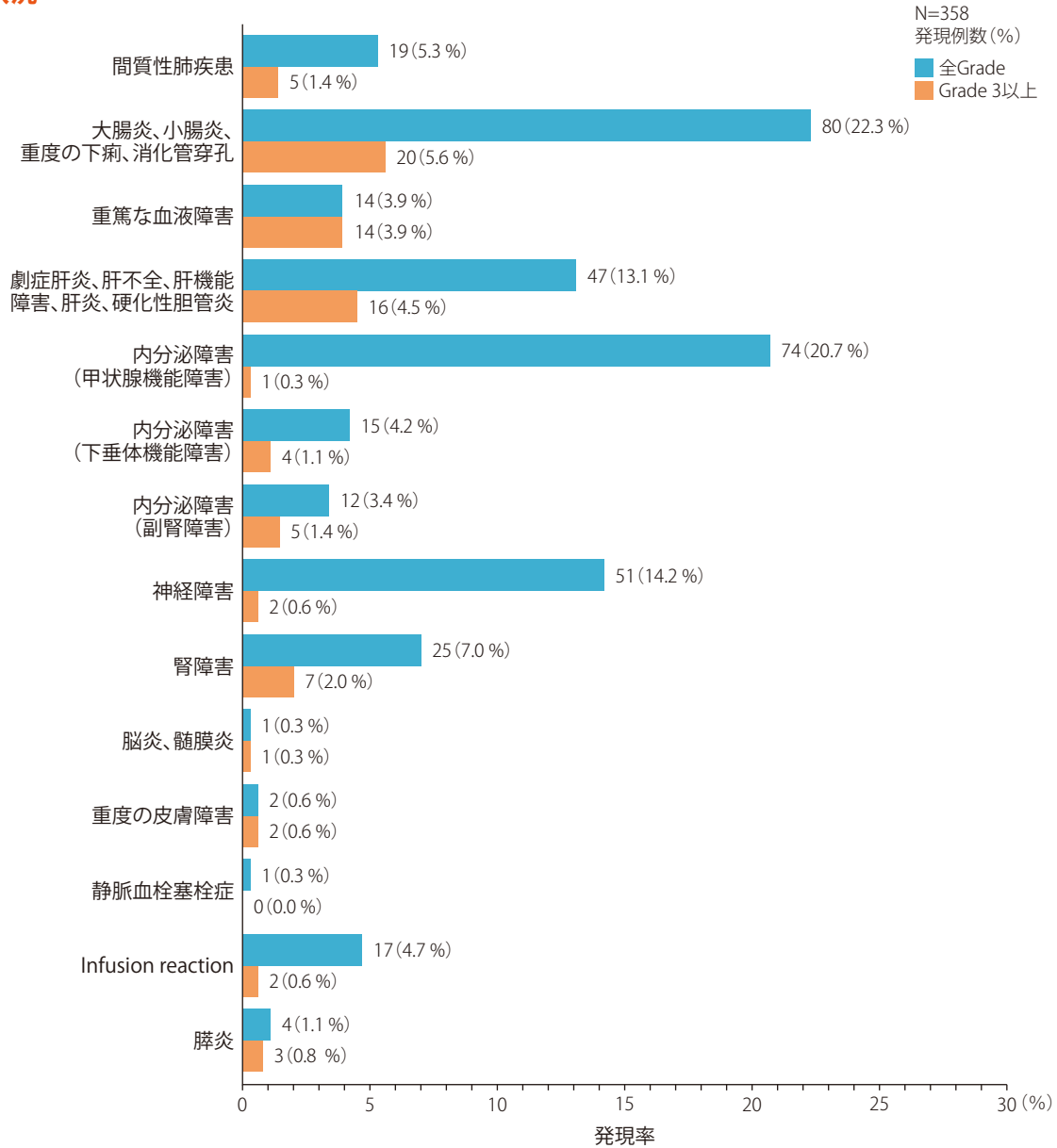
ヤーボイ単独療法に関する安全性情報については、31~32ページおよび下記URL掲載のインタビューフォームをご参照ください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291430>



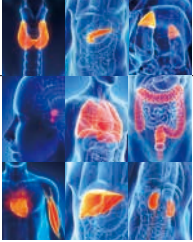
オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法における注意すべき副作用の発現状況

発現状況

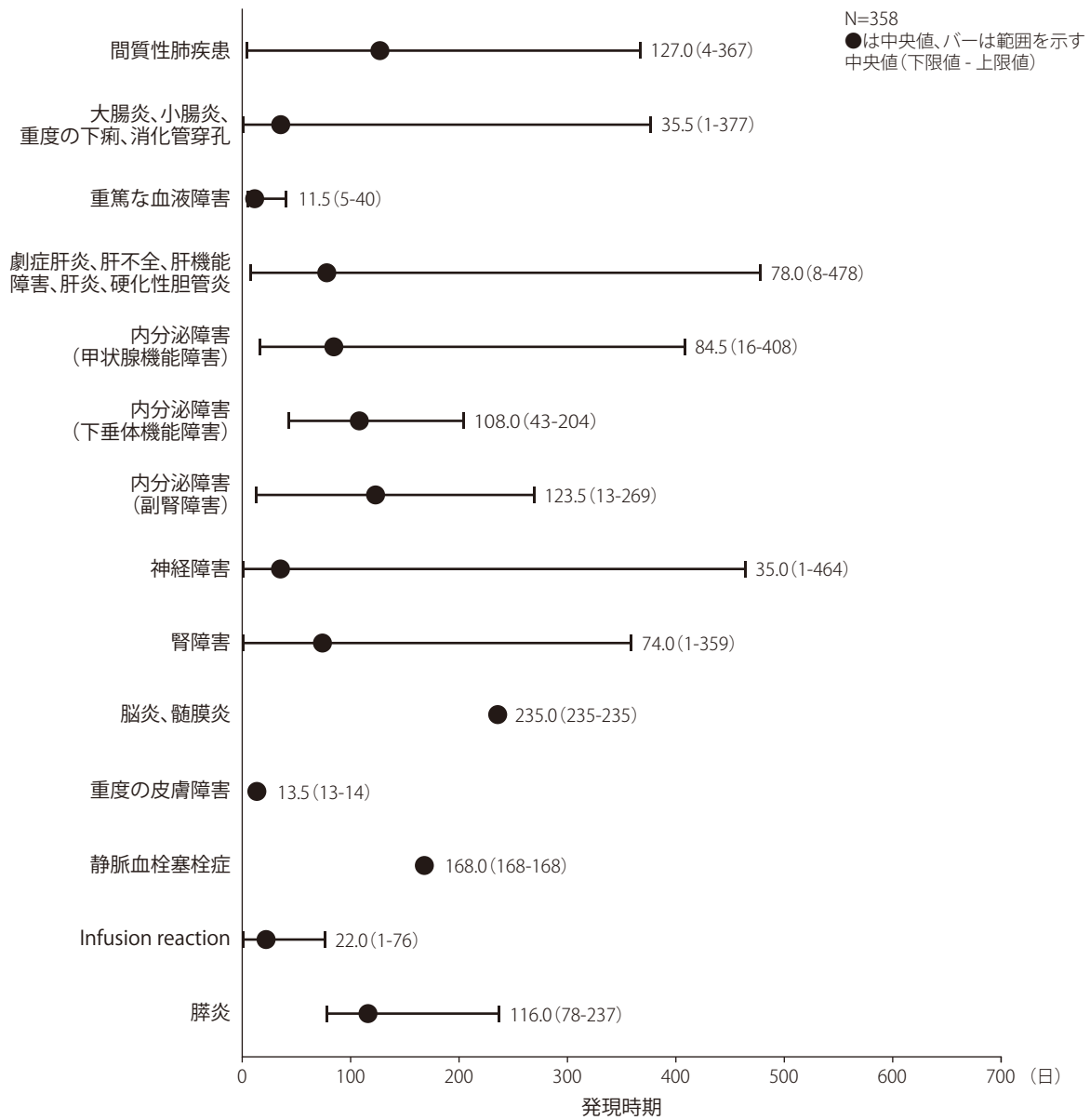
※GradeはCTCAE v4.0に対応しています。



非小細胞肺癌 (ONO-4538-77/CA2099LA試験) において発現した副作用を集計している。



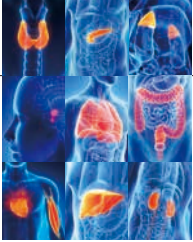
発現時期



非小細胞肺癌 (ONO-4538-77/CA2099LA試験) において発現した副作用を集計している。

オプジーボ単独療法に関する安全性情報については、19～20ページおよび下記URL掲載の適正使用ガイド(オプジーボ単剤療法版)等をご参照ください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291427>

ヤーボイ単独療法に関する安全性情報については、31～32ページおよび下記URL掲載のインタビューフォームをご参照ください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291430>



ヤーボイ単独療法における注意すべき副作用の発現状況

●大腸炎、消化管穿孔、重度の下痢

・発現状況^{1,2)}

国内第Ⅱ相試験(CA184396試験)20例及び海外第Ⅲ相試験(MDX010-20試験)のヤーボイ単独群131例の合計151例(以下、併合データ)で、下痢は37例(24.5%)、大腸炎は10例(6.6%)にみられ、Grade 3以上はそれぞれ6例(4.0%)、7例(4.6%)でした。

MDX010-20試験のヤーボイ+gp100*併用群380例において、腸管穿孔は2例(0.5%)、大腸穿孔は2例(0.5%)、消化管穿孔は1例(0.3%)にみられ、いずれもGrade 3以上であり、腸管穿孔の1例、消化管穿孔の1例はGrade 5でした。

・発現時期 / 回復時期¹⁾

MDX010-20試験におけるヤーボイ単独群のGrade 3以上の下痢、大腸炎等の発現は、ヤーボイ投与開始の5~13週(中央値:8週)にみられ、症状発現から4日から22週(中央値:4週)で回復しました。

なお、ヤーボイの投与が終了した数ヵ月後でも副作用が発現することが考えられます。

●肝不全、肝機能障害

・発現状況^{1,2)}

併合データで、肝不全は1例(0.7%)、ALT増加は5例(3.3%)、AST増加は4例(2.6%)にみられ、Grade 3以上はそれぞれ1例(0.7%)であり、肝不全の1例はGrade 5でした。

・発現時期 / 回復時期¹⁾

MDX010-20試験におけるヤーボイ単独群のGrade 2以上の肝障害の発現は、ヤーボイ投与開始の3週から9週にみられ、発現から5日から2週程度で回復しました。

なお、ヤーボイの投与が終了した数ヵ月後でも副作用が発現することが考えられます。

●重度の皮膚障害

・発現状況^{1,2)}

併合データで、そう痒症は33例(21.9%)、発疹は30例(19.9%)、紅斑は7例(4.6%)、脱毛症は3例(2.0%)、ざ瘡様皮膚炎は1例(0.7%)、皮膚乾燥は1例(0.7%)にみられ、いずれもGrade 3以上は認められませんでした。

MDX010-20試験のヤーボイ+gp100*併用群380例において、Grade 4のTENが1例(0.3%)認められました。CA184396試験では、重度の皮膚障害は認められませんでした。投与終了後90日超にGrade 1の尋常性白斑1例が認められました。

また、国内市販後において、重篤な類天疱瘡が2例(2018年2月28日時点)報告されています。

・発現時期 / 回復時期¹⁾

MDX010-20試験におけるヤーボイ単独群のGrade 2以上の皮膚障害の発現はヤーボイ投与開始の6日から16週(中央値:3週)にみられ、症状発現から4日から29週(中央値:5週)で回復しました。

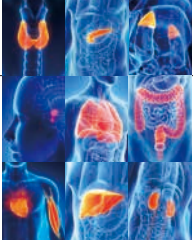
なお、ヤーボイの投与が終了した数ヵ月後でも副作用が発現することが考えられます。

GradeはCTCAE v3.0に基づく

*gp100:悪性黒色腫ペプチドワクチン、国内未承認

1) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料)承認時評価資料

2) Bristol-Myers Squibb: 国内第Ⅱ相(CA184396)試験成績(社内資料)承認時評価資料



●下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全

●発現状況^{1,2)}

併合データで、下垂体機能低下症は3例(2.0%)、下垂体炎、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全はそれぞれ2例(1.3%)にみられ、Grade 3以上は下垂体機能低下症及び下垂体炎がそれぞれ2例(1.3%)でした。

下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全は、CA184396試験では認められませんでした。投与終了後90日超にGrade 2の下垂体機能低下症1例、Grade 1の甲状腺機能低下症1例が認められました。

●発現時期¹⁾

MDX010-20試験におけるヤーボイ単独群のGrade 2以上の下垂体炎、下垂体機能低下症、副腎機能不全の発現はヤーボイ投与開始の7週から20週にみられ、免疫抑制療法やホルモン補充療法で対処が可能でした。

なお、ヤーボイの投与が終了した数週あるいは数ヵ月後でも副作用が発現することが考えられます。

●末梢神経障害

●発現状況¹⁾

MDX010-20試験のヤーボイ+gp100*併用群380例において、Grade 5のギラン・バレー症候群が1例(0.3%)に認められました。

●腎障害

●発現状況^{1,2)}

併合データで、腎不全は2例(1.3%)、血中クレアチニン増加は1例(0.7%)にみられ、Grade 3以上は腎不全の2例(1.3%)であり、腎不全の1例(0.7%)はGrade 5でした。

●間質性肺疾患

●発現状況^{1,2)}

間質性肺疾患は、MDX010-20試験のヤーボイ+gp100*併用群380例において、Grade 5の急性呼吸窮迫症候群が1例(0.3%)、Grade 3の肺臓炎が1例(0.3%)に認められました。

●筋炎

●発現状況^{1,2)}

併合データで筋炎は認められませんでした。国内外の市販後で報告されています(頻度不明)。

●心筋炎

●発現状況^{1,2)}

併合データで心筋炎は認められませんでした。これら以外の臨床試験や国内外の市販後で報告されています(頻度不明)。

●Infusion reaction

●発現状況^{1,2)}

併合データで過敏症、注入に伴う反応がそれぞれ1例(0.7%)にみられ、いずれもGrade 1でした。

●発現時期³⁾

一般に、薬剤の投与開始直後から10分以内に生じることが多く、通常30分以内に症状があらわれることが多いとされます。

●ぶどう膜炎

●発現状況^{1,2)}

併合データで、ぶどう膜炎は2例(1.3%)にみられ、Grade 3以上は認められませんでした。

●髄膜炎

●発現状況^{1,2)}

併合データで、羞明が1例(0.7%)にみられ、Grade 3以上は認められませんでした。

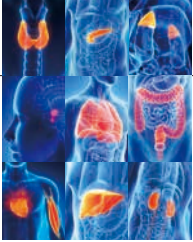
GradeはCTCAE v3.0に基づく

*gp100:悪性黒色腫ペプチドワクチン、国内未承認

1) Bristol-Myers Squibb: 海外第Ⅲ相(MDX010-20)試験成績(社内資料)承認時評価資料

2) Bristol-Myers Squibb: 国内第Ⅱ相(CA184396)試験成績(社内資料)承認時評価資料

3) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー、平成20年3月(令和元年9月改定)



参考 | CTCAEによるGrade分類¹⁾

■甲状腺機能障害・副甲状腺機能障害

[CTCAE v5.0 term日本語] 甲状腺機能亢進症	
Grade 1	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	症状がある; 甲状腺抑制治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限; 入院を要する
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 甲状腺機能低下症	
Grade 1	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	症状がある; 甲状腺ホルモン補充療法を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限; 入院を要する
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 内分泌障害、その他(具体的に記載)	
Grade 1	症状がない、または軽度の症状; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

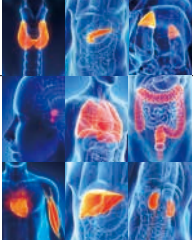
■1型糖尿病

[CTCAE v5.0 term日本語] 高血糖	
Grade 1	血糖値がベースラインを超える、内科的治療を要さない
Grade 2	糖尿病に対する日常管理の変更を要する; 経口血糖降下薬を要する; 糖尿病の精密検査を要する
Grade 3	インスリン療法を要する; 入院を要する
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

■副腎皮質機能低下症

[CTCAE v5.0 term日本語] 副腎機能不全	
Grade 1	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等度の症状; 内科的治療を要する
Grade 3	高度の症状; 入院を要する
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

1) 「有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版 JCOGホームページ (<http://www.jcog.jp>) [2022年9月1日版]」より引用改変 (2023年4月アクセス)



参考 | CTCAEによるGrade分類¹⁾

■下垂体機能低下症・下垂体炎

[CTCAE v5.0 term日本語] 内分泌障害、その他(具体的に記載)	
Grade 1	症状がない、または軽度の症状; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

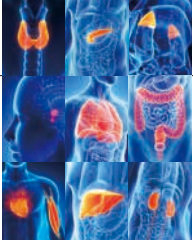
■間質性肺疾患

[CTCAE v5.0 term日本語] 肺臓炎	
Grade 1	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	症状がある; 内科的治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限; 酸素投与を要する
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する(例: 気管切開や気管内挿管)
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他(具体的に記載)	
Grade 1	症状がない、または軽度の症状; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

■大腸炎

[CTCAE v5.0 term日本語] 下痢	
Grade 1	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加
Grade 2	ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中程度増加; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 大腸炎	
Grade 1	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	腹痛; 粘液または血液が便に混じる
Grade 3	高度の腹痛; 腹膜刺激症状
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

1) 「有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版 JCOGホームページ (<http://www.jcog.jp>) [2022年9月1日版]」より引用改変(2023年4月アクセス)



参考 | CTCAEによるGrade分類¹⁾

■重症筋無力症・心筋炎・筋炎

[CTCAE v5.0 term日本語] 神経系障害、その他(具体的に記載)	
Grade 1	症状がない、または軽度の症状; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

[CTCAE v5.0 term日本語] 心筋炎	
Grade 1	—
Grade 2	中等度の活動や労作で症状がある
Grade 3	安静時または最小限の活動や労作でも症状があり重症; 治療を要する; 症状の新規発症
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する(例: 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)
Grade 5	死亡

[CTCAE v5.0 term日本語] 筋炎	
Grade 1	軽度の疼痛
Grade 2	筋力低下を伴う中等度の疼痛; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の筋力低下を伴う疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	—

■劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

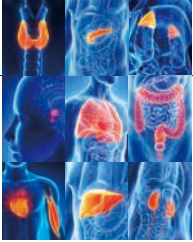
[CTCAE v5.0 term日本語] 肝胆道系障害、その他(具体的に記載)	
Grade 1	症状がない、または軽度の症状; 臨床所見または診断所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

臨床検査		
	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加	血中ビリルビン増加*
Grade 1	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-1.5×ULN; ベースラインが異常値の場合 >1.0-1.5×ベースライン
Grade 2	ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >1.5-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >1.5-3.0×ベースライン
Grade 3	ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-10.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >3.0-10.0×ベースライン
Grade 4	ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >10.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >10.0×ベースライン
Grade 5	—	—

ULN: (施設)基準範囲上限

*ビリルビン過剰は黄疸と関連

1) 「有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版 JCOGホームページ (<http://www.jcog.jp>) [2022年9月1日版]」より引用改変 (2023年4月アクセス)



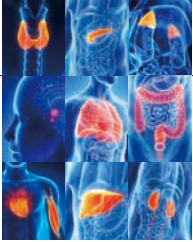
参考 | CTCAEによるGrade分類¹⁾

■腎障害

[CTCAE v5.0 term 日本語] 急性腎障害	
Grade 1	—
Grade 2	—
Grade 3	入院を要する
Grade 4	生命を脅かす; 人工透析を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term 日本語] 尿量減少	
Grade 1	—
Grade 2	—
Grade 3	成人: 乏尿 (8時間で<80 mL); 幼児: 24時間にわたり<0.5 mL/kg/時; 小児: <500 mL/体表面積1.73m ² /日
Grade 4	成人: 無尿 (24時間で<240 mL); 小児: 12時間にわたって尿排出がない
Grade 5	—
[CTCAE v5.0 term 日本語] 蛋白尿	
Grade 1	蛋白尿 1+; 尿蛋白 \geq ULN -<1.0 g/24時間
Grade 2	成人: 蛋白尿 2+~3+; 尿蛋白1.0-<3.5 g/24時間; 小児: 尿蛋白/クレアチニン比0.5-1.9
Grade 3	成人: 尿蛋白 \geq 3.5 g/24時間; 蛋白尿4+ 小児: 尿蛋白/クレアチニン比>1.9
Grade 4	—
Grade 5	—
[CTCAE v5.0 term 日本語] 慢性腎臓病	
Grade 1	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが<LLN-60 mL/min/1.73m ² または蛋白尿が2+; 尿蛋白/クレアチニン比>0.5
Grade 2	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが59-30 mL/min/1.73m ²
Grade 3	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが<30-15 mL/min/1.73m ²
Grade 4	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが<15 mL/min/1.73m ² ; 人工透析/腎移植を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term 日本語] クレアチニン増加	
Grade 1	>ULN-1.5 \times ULN
Grade 2	>1.5-3.0 \times ULN
Grade 3	>3.0-6.0 \times ULN
Grade 4	>6.0 \times ULN
Grade 5	—

ULN: (施設)基準範囲上限

1) 「有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版 JCOGホームページ (<http://www.jcog.jp>) [2022年9月1日版]」より引用改変 (2023年4月アクセス)

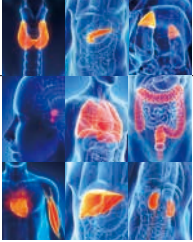


参考 | CTCAEによるGrade分類¹⁾

■皮膚障害

[CTCAE v5.0 term日本語] そう痒症	
Grade 1	軽度または限局性; 局所的治療を要する
Grade 2	広範囲かつ間欠性; 掻破による皮膚の変化(例: 浮腫、丘疹形成、擦過、苔癬化、滲出/痂皮); 内服治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	広範囲かつ常時; 身の回りの日常生活動作や睡眠の制限; 副腎皮質ステロイドの全身投与または免疫抑制療法を要する
Grade 4	—
Grade 5	—
[CTCAE v5.0 term日本語] 蕁麻疹	
Grade 1	体表面積の<10%を占める蕁麻疹; 局所治療を要する
Grade 2	体表面積の10-30%を占める蕁麻疹; 内服治療を要する
Grade 3	体表面積の>30%を占める蕁麻疹; 静脈内投与による治療を要する
Grade 4	—
Grade 5	—
[CTCAE v5.0 term日本語] ざ瘡様皮疹	
Grade 1	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない
Grade 2	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 社会心理学的な影響を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限; 体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、軽度の症状の有無は問わない
Grade 3	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、中等度または高度の症状を伴う; 身の回りの日常生活動作の制限; 経口抗菌薬を要する局所の重複感染
Grade 4	生命を脅かす; 紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、抗菌薬の静脈内投与を要する広範囲の局所の二次感染を伴う
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 皮膚色素減少	
Grade 1	体表面積の≤10%を占める色素脱失または褪色; 社会心理学的な影響はない
Grade 2	体表面積の>10%を占める色素脱失または褪色; 社会心理学的な影響を伴う
Grade 3	—
Grade 4	—
Grade 5	—
[CTCAE v5.0 term日本語] 多形紅斑	
Grade 1	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない
Grade 2	虹彩様皮疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う
Grade 3	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う
Grade 4	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う; ICUや熱傷治療ユニットでの治療を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] スティーヴンス・ジョンソン症候群	
Grade 1	—
Grade 2	—
Grade 3	体表面積の<10%を占める表皮壊死による症状(例: 紅斑、紫斑、表皮剥離、粘膜剥離)
Grade 4	体表面積の10-30%を占める表皮壊死による症状(例: 紅斑、紫斑、表皮剥離、粘膜剥離)
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 中毒性表皮壊死融解症	
Grade 1	—
Grade 2	—
Grade 3	—
Grade 4	表皮壊死が体表面積の≥30%を占め、症状を伴う(例: 紅斑、紫斑、表皮の剥離)
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 水疱性皮膚炎	
Grade 1	症状がない; 体表面積の<10%を占める水疱
Grade 2	体表面積の10-30%を占める水疱; 痛みを伴う水疱; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	体表面積の>30%を占める水疱; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	体表面積の>30%を占める水疱; 水分バランス異常または電解質異常を伴う; ICUや熱傷治療ユニットでの治療を要する
Grade 5	死亡

1)「有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp>) [2022年9月1日版]」より引用(2023年4月アクセス)



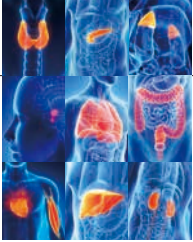
参考 | CTCAEによるGrade分類¹⁾

■血液関連有害事象

[CTCAE v5.0 term日本語] 貧血	
Grade 1	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L
Grade 2	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L
Grade 3	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 好中球数減少	
Grade 1	<LLN-1,500 /mm ³ ; <LLN-1.5×10 ⁹ /L
Grade 2	<1,500-1,000 /mm ³ ; <1.5-1.0×10 ⁹ /L
Grade 3	<1,000-500 /mm ³ ; <1.0-0.5×10 ⁹ /L
Grade 4	<500 /mm ³ ; <0.5×10 ⁹ /L
Grade 5	—
[CTCAE v5.0 term日本語] 血小板数減少	
Grade 1	<LLN-75,000 /mm ³ ; <LLN-75.0×10 ⁹ /L
Grade 2	<75,000-50,000 /mm ³ ; <75.0-50.0×10 ⁹ /L
Grade 3	<50,000-25,000 /mm ³ ; <50.0-25.0×10 ⁹ /L
Grade 4	<25,000 /mm ³ ; <25.0×10 ⁹ /L
Grade 5	—
[CTCAE v5.0 term日本語] 白血球減少	
Grade 1	<LLN-3,000 /mm ³ ; <LLN-3.0×10 ⁹ /L
Grade 2	<3,000-2,000 /mm ³ ; <3.0-2.0×10 ⁹ /L
Grade 3	<2,000-1,000 /mm ³ ; <2.0-1.0×10 ⁹ /L
Grade 4	<1,000 /mm ³ ; <1.0×10 ⁹ /L
Grade 5	—
[CTCAE v5.0 term日本語] 発熱性好中球減少症	
Grade 1	—
Grade 2	—
Grade 3	ANC<1,000 /mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃ (101°F) を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上 (100.4°F) の発熱
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 溶血	
Grade 1	検査で認められる溶血のみ (例: 直接抗グロブリン試験; DAT; Coomb's; 破砕赤血球; ハプトグロビン減少)
Grade 2	溶血があり、かつ≥2 g/dLのヘモグロビン低下
Grade 3	輸血または内科的治療を要する (例: 副腎皮質ステロイド)
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] サイトカイン放出症候群	
Grade 1	全身症状の有無は問わない発熱
Grade 2	輸液に反応する低血圧; <40%の酸素投与に反応する低酸素症
Grade 3	昇圧剤単剤で管理できる低血圧; ≥40%の酸素投与を要する低酸素症
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡

LLN: (施設) 基準範囲下限; ANC: 好中球数 (成熟好中球)

1) 「有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版 JCOGホームページ (<http://www.jcog.jp>) [2022年9月1日版]」より引用改変 (2023年4月アクセス)



参考 | CTCAEによるGrade分類¹⁾

■神経障害

[CTCAE v5.0 term日本語] 脳症	
Grade 1	軽度の症状
Grade 2	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 髄膜炎	
Grade 1	軽度の症状
Grade 2	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] ギラン・バレー症候群	
Grade 1	軽度の症状
Grade 2	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する; 気管内挿管を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 末梢性運動ニューロパチー	
Grade 1	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ
Grade 2	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	死亡
[CTCAE v5.0 term日本語] 末梢性感覚ニューロパチー	
Grade 1	症状がない
Grade 2	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	—

1) 「有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版 JCOGホームページ (<http://www.jcog.jp>) [2022年9月1日版]」より引用改変 (2023年4月アクセス)

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準記載

オプジーボ[®] 点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg

OPDIVO[®] I.V. Infusion

貯法：2～8℃で保存
有効期間：36 箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

	承認番号	販売開始	薬価記載
20mg	22600AMX00768000	2014年9月	2014年9月
100mg	22600AMX00769000		
120mg	30200AMX00925000	2020年11月	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月	2018年11月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1. 1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1. 2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg
有効成分	ニボルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}			
含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジエチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤 2成分	60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量	360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 適量

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	オプジーボ 点滴静注20mg	オプジーボ 点滴静注100mg	オプジーボ 点滴静注120mg	オプジーボ 点滴静注240mg
剤形	注射剤(バイアル)			
pH	5.5～6.5			
浸透圧比	約1.2(生理食塩液対比)			
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意

(悪性黒色腫)

- 1 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.7参照]
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
- 2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11参照]
(非小細胞肺癌における術前補助療法)
- 3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12参照]
- 4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)
- 5 化学療法未治療患者に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、IMDC^{注1)}リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
- 6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 7 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.13-17.1.15参照]
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫)
- 8 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16-17.1.18参照]
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)
- 9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 11 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19参照]

(治療切除不能な進行・再発の胃癌)

- 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)
- 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌)
- 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 15 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/001.html>
- 16 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25参照]
- 17 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(根治切除不能な進行・再発の食道癌)
- 18 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26、17.1.27参照]
(食道癌における術後補助療法)
- 19 術前補助療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった患者に投与すること。
- 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28参照]
(原発不明癌)
- 22 [「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
- 23 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29参照]
(尿路上皮癌における術後補助療法)
- 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
注) International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

- (悪性黒色腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治療切除不能な進行・再発の胃癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。
(非小細胞肺癌における術前補助療法) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。
(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。
(再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
(切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫) 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
イビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉 通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10参照]

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.12参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。[17.1.21参照]

7.12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.21、17.1.22参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.14 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.15 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.27参照]

7.16 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.27参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

7.17 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈原発不明癌〉

7.18 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

7.19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.2参照]

8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4参照]

8.5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.6参照]

8.6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離

T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]

8.7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

8.8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]

8.9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植を含む)のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17参照]

9.1.5 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.1.6 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]

9.1.7 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9.2 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。
弱毒生ワクチン		
不活化ワクチン		

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満) これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

11.1.3 大腸炎(1.2%、3.1%)、小腸炎(0.1%未満、0.2%)、重度の下痢(0.8%、3.5%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 1型糖尿病 1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.5 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8%^{[注1])}があらわれることがある。[8.10参照]

注1)発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、0.1%未満)、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害(0.9%、4.2%)、肝炎(0.3%、1.5%)、硬化性胆管炎(頻度不明、頻度不明)があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症(3.8%、6.2%)、甲状腺炎(0.9%、1.4%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎(0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症(0.2%、0.9%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症(0.1%未満、0.1%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.9 神経障害 末梢性ニューロパチー(1.3%、18.6%)、多発ニューロパチー(0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー(0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満、0.1%未満)、脱髄(0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

11. 1. 10 腎障害 腎不全(0.6%、2.0%)、尿管間質性腎炎(0.1%、0.1%)、糸球体腎炎(頻度不明、0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

11. 1. 11 副腎障害 副腎機能不全(0.6%、3.0%)等の副腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

* 11. 1. 12 脳炎(0.1%未満、0.2%)、髄膜炎(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 13 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 14 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症(0.1%未満、0.3%)、肺塞栓症(0.1%未満、0.4%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11. 1. 15 Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8参照]

11. 1. 16 血球貪食症候群(頻度不明、頻度不明)

11. 1. 17 結核(頻度不明、頻度不明)[9.1.4参照]

11. 1. 18 肺炎(0.3%、0.7%)

11. 1. 19 重度の胃炎 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(頻度不明、0.1%)があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11. 1. 20 ぶどう膜炎(0.3%、0.3%)[8.9参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少		単球数減少、好酸球数減少
心臓障害		徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長		心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害		回転性めまい、耳不快感、難聴		
内分泌障害		高リパーゼ血症	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労(19.7%)、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アマミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害	味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビド減退、うつ病、錯覚	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
腎及び尿路障害	高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎		
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	痒疹、中毒性皮膚疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫痛、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他			硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

注2)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減少症(19.9%)、貧血(15.5%)、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜炎、上眼瞼炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心(27.6%)、下痢(26.1%)、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻	
全身障害	疲労(21.4%)、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜炎、発熱、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮膚疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.8%)、高リパーゼ血症、高アマミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頸部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯覚、不眠症、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビド減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸部及び縦隔障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、咯血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(18.0%)、そう痒症(16.7%)、丘疹性皮膚疹、脱毛症、手足症候群	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋麻疹、皮膚乾燥、皮膚色素過剰	白斑、中毒性皮膚疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫痛、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、寝汗、乳頭痛	

注3)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

1. 1 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。
 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
 1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
 1. 6 他剤との混注はしないこと。
14. 2 薬剤投与時の注意 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22µm)を使用すること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。
15. 2 非臨床試験に基づく情報 サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- * (悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌を除く)、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、食道癌における術後補助療法、原発不明癌)
21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (小児))
21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

- (オブジーボ点滴静注20mg) 2mL[1バイアル]
(オブジーボ点滴静注100mg) 10mL[1バイアル]
(オブジーボ点滴静注120mg) 12mL[1バイアル]
(オブジーボ点滴静注240mg) 24mL[1バイアル]

- その他、詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-626-190
販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108

プロモーション提携

* 2023年6月改訂

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-093-507
販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-487-200

ヤーボイ[®] 点滴静注液 20mg, 50mg

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

薬価基準収載

	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
承認番号	30300AMX00428000	22700AMX00696000
販売開始	2021年11月	2015年8月
薬価収載	2021年11月	2015年8月

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

商品名	(和名) ヤーボイ [®] 点滴静注液 20mg ヤーボイ [®] 点滴静注液 50mg (洋名) YERVOY [®] Injection
一般名	イピリムマブ(遺伝子組換え) Ipilimumab (Genetical Recombination)

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヤーボイ点滴静注液 20mg	ヤーボイ点滴静注液 50mg
成分	1バイアル中の分量	
	4mL	10mL
有効成分	イピリムマブ(遺伝子組換え)	20mg 50mg
添加剤	トロメタモール塩酸塩	12.6mg 31.5mg
	塩化ナトリウム	23.4mg 58.4mg
	D-マンニトール	40mg 100mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.16mg 0.39mg
	ポリソルベート80	0.44mg 1.10mg
その他pH調節剤を含有する。		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ヤーボイ点滴静注液20mg	ヤーボイ点滴静注液50mg
外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。	
pH	6.6～7.6	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

4. 効能又は効果

- 根治切除不能な悪性黒色腫
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 IMDC^{注1)}リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
- 5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]
注1) International Metastatic RCC Database Consortium

〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

- 5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ(遺伝子組換え)のMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.9 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 5.10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.11 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7、17.1.8参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

- 5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

- 5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.14 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10参照]

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉
ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。
投与延期及び中止の基準

副作用	処置
・Grade 2の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・Grade 3の皮膚障害 ・症候性の内分泌障害	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
・Grade 3以上の副作用(内分泌障害及び皮膚障害を除く) ・局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 ・Grade 4の皮膚障害	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.4.0に準じる。

- 7.2 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 7.3 ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、本剤のニボルマブ(遺伝子組換え)へのの上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占

める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、ニボルマブ(遺伝子組換え)単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.4 ニボルマブ(遺伝子組換え)を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.7, 17.1.8参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7.5 ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TPS)により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.10参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
- 8.2 本剤投与終了から数ヶ月後に重篤な副作用(下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等)があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分にを行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。[1.2参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.3参照]
- 8.4 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5参照]
- 8.5 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]
- 8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
- *8.7 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.12参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
 - 9.1.2 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験(サル)で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(サル)における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。
- 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者

患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 11.1 重大な副作用
 - 11.1.1 大腸炎(6.6%, 4.2%)、消化管穿孔(1.3%*, 0.1%未満)

死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわ

れた例も報告されている。[1.2参照]

- 11.1.2 重度の下痢(4.0%, 3.6%)

[1.2参照]
- 11.1.3 肝不全、肝機能障害

肝不全(0.7%、頻度不明)、ALT上昇(3.3%、10.1%)、AST上昇(2.6%、9.9%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[8.3参照]
- 11.1.4 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.3%*、頻度不明)、薬剤性過敏症症候群(いずれも頻度不明)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.5 下垂体炎(1.3%、3.4%)、下垂体機能低下症(2.0%、1.3%)、甲状腺機能低下症(1.3%、14.0%)、副腎機能不全(1.3%、4.1%)

異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]
- 11.1.6 末梢神経障害

ギラン・バレー症候群(0.3%*、0.1%未満)等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.7 腎障害

腎不全(1.3%、1.9%)等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.8 間質性肺疾患

急性呼吸窮迫症候群(0.3%*、頻度不明)、肺臓炎(0.3%*、6.0%)、間質性肺疾患(頻度不明、0.9%)等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。
- 11.1.9 筋炎(頻度不明、0.4%)

[8.5参照]
- 11.1.10 心筋炎(頻度不明、0.2%)

[8.6参照]
- 11.1.11 Infusion reaction(0.7%、3.4%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
- *11.1.12 ぶどう膜炎(1.3%、0.4%)

[8.7参照]
- **11.1.13 髄膜炎(0.7%、0.2%)

注「重大な副作用」の発現頻度は、本剤単独投与時、併用投与時の順に記載した。
*: 単独投与における海外第3相試験(MDX010-20試験)の本剤+gp100併用群での発現頻度

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.9%)、 発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、 斑状丘疹状皮疹、紅斑、全 身性そう痒症、尋常性白斑、 脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚 剥脱、皮膚乾燥、白血球破 砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便 秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾 患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、 憩室炎、肺炎、腸炎、胃潰瘍、 大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ 上昇、血中アマラーゼ上昇、 口内炎
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺 刺激ホルモン上昇、血中コル チゾール減少、血中コルチコ ロピン減少、血中テストステロ ン減少、血中プロラクチン異常
肝臓		ALP上昇、血中ビリルビン上 昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP 上昇
腎臓			糸球体腎炎、腎尿管性ア シドーシス、血中クレアチニン 上昇
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、 アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頸 部痛	関節炎、筋骨格痛、筋縮、 リウマチ性多発筋痛
全身投与部位	疲労(21.2%)、 発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、 体重減少、インフルエンザ様 疾患、局所腫脹、注射部位 疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器 不全、全身性炎症反応症候 群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム 血症、低ナトリウム血症、低リ ン酸血症、アルカローシス
*眼		霧視	眼痛、硝子体出血、視力低 下、結膜炎、眼の異物感、 フォークト・小柳・原田病

	5%以上	5%未満	頻度不明
神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクロームス、重症筋無力症様症状
精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
心・血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染、気道感染
生殖器			無月経

11.2.2 併用投与

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症(21.3%)、発疹(20.1%)、斑丘疹状発疹	脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛髪変色、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、蕁麻疹、乾癬、尋常性白斑、皮膚乾燥	
消化器	下痢(23.5%)、腹痛、便秘、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎、膝炎、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、十二指腸炎	
内分泌	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、自己免疫性甲状腺障害、副甲状腺機能低下症	
肝臓		肝炎、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、ALP上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿細管間質性腎炎、腎炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、胸水、発声障害、呼吸困難	
筋骨格系	関節痛	筋痙縮、筋力低下、四肢痛、筋骨格痛、脊椎関節障害、関節炎、背部痛、横紋筋融解症、関節硬直、壊死性筋炎、リウマチ性多発筋痛、ミオパチー、筋肉痛	シェーグレン症候群
全身投与部位	疲労(21.8%)、無力症、発熱	インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、疼痛、口渇、浮腫、胸痛、悪寒、体重減少、顔面浮腫	
代謝	食欲減退、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	脱水、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、糖尿病性ケトアシドーシス	

	5%以上	5%未満	頻度不明
眼		眼乾燥、霧視、視力障害、上強膜炎	
神経系	頭痛	味覚不全、感覚鈍麻、嗜眠、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、多発ニューロパチー、神経炎、腓骨神経麻痺、脳炎、浮動性めまい、回転性めまい、重症筋無力症	自己免疫性ニューロパチー
精神		不安、うつ病、不眠症、錯乱状態	
心・血管系		頻脈、ほてり、高血圧、低血圧、不整脈、動悸、心房細動、徐脈	
血液	貧血	好酸球増加症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症	
感染症		結膜炎、肺炎、気道感染、気管支炎	
その他		過敏症、LDH上昇、CRP上昇、サルコイドーシス	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 本剤は、独立したラインにより投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 本剤とダカルバジンと併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブと併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ヤーボイ点滴静注液20mg〉

4mL〔1バイアル〕

〈ヤーボイ点滴静注液50mg〉

10mL〔1バイアル〕

●詳細は電子添文をご参照ください。

●電子添文の改訂にご留意ください。

**2023年6月改訂(第11版)

*2022年10月改訂(第10版)

*製造販売元

Bristol-Myers Squibb 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-093-507

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-487-200

プロモーション提携

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

●文献請求及び当社製品情報に関するお問い合わせ先

電話.0120-626-190

●販売情報提供活動に関するお問い合わせ先

電話.0120-076-108